

基于等效均匀剂量的目标函数对鼻咽癌调强放疗中颞叶的保护

胡邦^{1,2}, 唐承佩¹, 刘小芳², 许聪凤³

1. 中山大学工学院, 广东 广州 510000; 2. 贵阳市第一人民医院血液肿瘤科, 贵州 贵阳 550002; 3. 贵州省肿瘤医院肿瘤科, 贵州 贵阳 550003

【摘要】目的:探讨等效均匀剂量(EUD)优化方法在鼻咽癌调强放疗中对颞叶的保护,并比较不同分期之间的差异。**方法:**随机抽取在贵州省肿瘤医院接受调强放疗的鼻咽癌患者40例,其中T1、T2、T3、T4期各10例。研究分为A、B两组,A组患者采用物理约束条件完成计划优化设计;B组在A组计划基础上将颞叶的物理约束条件改为EUD约束条件,重新设计新的计划。分析比较两组计划中靶区、颞叶以及其它危及器官之间的剂量学差异。**结果:**两组计划设计都能满足医生的临床治疗要求,B组相比A组在保证靶区剂量及危及器官限量的相同情况下,T1、T2患者颞叶的最大剂量分别下降了5.1%、7.0%,而T3、T4患者两组相差不大,不具有统计学意义。T1、T2患者B组相比A组颞叶1cc体积剂量分别下降了9.0%、8.7%,T3、T4患者两组对颞叶的保护无差异。**结论:**EUD优化用于求解等效平均剂量,可实现平均剂量的整体平移。在保证靶区和其它危及器官照射剂量不变的情况下,EUD优化对早期患者(T1/T2)颞叶的保护比物理优化更加具有优势,对晚期患者(T3/T4)没有明显优势。故EUD优化对降低鼻咽癌早期患者颞叶放疗并发症的发生及保证患者生存质量具有重要意义。

【关键词】鼻咽癌;等效均匀剂量;调强放射治疗;颞叶;放射性损伤

【中图分类号】R811.1

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2017)05-0472-04

Equivalent uniform dose-based objective function for temporal lobe protection in intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma

HU Bang^{1,2}, TANG Chengpei¹, LIU Xiaofang², XU Congfeng³

1. College of Engineering, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, China; 2. Department of Hematology and Oncology, Guiyang First People's Hospital, Guiyang 550002, China; 3. Department of Oncology, Guizhou Cancer Hospital, Guiyang 550003, China

Abstract: Objective To evaluate the application of equivalent uniform dose (EUD) optimization for temporal lobe protection in intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for nasopharyngeal carcinoma (NPC) in different stages. **Methods** Forty NPC patients in T1, T2, T3, and T4 stages (10 in each stage) were randomly selected from the patients receiving IMRT in Guizhou Cancer Hospital. The patients were divided into two groups and in group A, the plan optimization was completed by applying physical constraints; in group B, the physical constraints for the temporal lobe were replaced by EUD constraints while the other constraints remained identical. The dosimetric differences in the target areas, the temporal lobe and other organs-at-risk (OAR) were compared between the two groups. **Results** The plans of both groups met the requirements for clinical therapy. Dosimetric comparison showed that compared with those in group A, the patients in T1 and T2 stages in group B had 5.1% and 7.0% reductions of the maximum dose and 9.0% and 8.7% reductions in the volume dose of 1cc of the temporal lobe, respectively, when maintaining an identical dose limit in the target areas and OAR. No significant differences were found in temporal lobe protection in T3 and T4 patients between the two groups. **Conclusion** EUD optimization to obtain the EUD achieves the overall transition of the average dose. While maintaining a constant irradiation dose in the target areas and other OAR, EUD optimization provides better protection of the temporal lobe than physical optimization in NPC patients in the early stages (T1 and T2), but not in patients in advanced stages (T3 and T4). EUD optimization can reduce the complications after radiotherapy and improve the quality of life of patients with early-stage NPC.

Keywords: nasopharyngeal carcinoma; equivalent uniform dose; intensity-modulated radiotherapy; temporal lobe; radiation-induced necrosis

【收稿日期】2017-01-07

【作者简介】胡邦, 研究生, 放射物理工程师, 主要从事肿瘤放射物理、肿瘤放射剂量学、肿瘤放射生物学研究, E-mail: hubang2009@126.com

【通信作者】唐承佩, 博士, 副教授, 主要从事移动医疗设备与无线传感器网络传输研究, E-mail: 11001008@qq.com

前言

鼻咽癌是我国常见的头颈部恶性肿瘤,对放射治疗较敏感,放疗预后效果好,所以目前鼻咽癌的治疗方式主要为放射治疗^[1]。随着放疗技术的发展,鼻咽癌放疗后5年总生存率有了很大的提高^[2-3]。颞叶由端脑囊泡发育而成,主管记忆、认知、情感、语言等重要功能,是大脑的重要组成部分^[4]。放射性颞叶损伤(Temporal Lobe Necrosis, TLN)是鼻咽癌放疗后最为严重的并发症之一,并具有不可逆性^[5]。TLN患者可能出现严重的认知功能障碍、头痛、癫痫等症状,极大地影响着患者的生活质量^[6-8]。保护颞叶,降低放射性TLN的发生率是鼻咽癌调强放疗(IMRT)计划设计的重要内容。物理约束优化算法,每个优化条件只能代表一个感兴趣点的期望约束位置,不能对整条剂量曲线变化趋势起约束作用,而等效均匀剂量(Equivalent Uniform Dose, EUD)函数描述的是靶区或危及器官受到不均匀剂量照射的等效平均剂量。EUD优化代替物理约束,有可能克服其局限性^[9-11]。本研究尝试在鼻咽癌放疗计划设计中利用EUD优化代替物理约束对颞叶进行剂量优化,统计分析EUD组与物理组的颞叶剂量差异,评价EUD优化在鼻咽癌放疗中对颞叶的保护作用。

1 材料与方法

1.1 对象

抽取在贵州省肿瘤医院接受IMRT的鼻咽癌患者40例,其中男性29例,女性11例,男女比例2.6:1.0,年龄23~60岁(中位年龄46.6岁)。根据2010年UICC标准,患者均经病理证实为未分化非角化性癌,其中T1、T2、T3、T4期各10例。

1.2 体膜制作及CT定位

患者仰卧,选择合适的固定头枕,采用头颈肩底座加头颈肩热塑膜固定。CT扫描采取平扫+增强扫描,范围从头顶至胸突下2 cm,扫描厚度3 mm。CT图像通过局域网传输到Pinnacle计划系统。

1.3 靶区和危及器官的勾画

物理师完成图像登记及CT-核磁共振影像融合,并导入头颈部靶区、器官组织专用模板。医生逐层勾画靶区及危及器官。本研究中的靶区勾画是根据我国鼻咽癌IMRT靶区及剂量设计指引(草案)进行定义的。

肿瘤原发灶(GTV_{nx})、淋巴结区(GTV_{nd})、咽后淋巴结(GTV_{pn})分别代表影像学检查所确定的原发肿瘤和肿大淋巴结区域。临床靶区(CTV)由计划肿瘤靶区(PGTV)外扩5~10 mm,计划靶区(PTV)由CTV

外扩2~5 mm,危及器官计划靶区(PRV)为危及器官外放边界后的区域。

1.4 临床处方剂量要求

GTV_{nx}单次处方剂量为2.12 Gy(T1/T2)、2.24 Gy(T3/T4),总剂量69.96 Gy(T1/T2)、73.92 Gy(T3/T4);PGTV_{nx}、PGTV_{nd}、PGTV_{pn}单次处方剂量为2.12 Gy,总剂量69.96 Gy(T1/T2/T3/T4);PTV₁单次处方剂量为1.82 Gy,总剂量60.06 Gy;PTV₂单次处方剂量为1.82 Gy,总剂量50.96 Gy。危及器官限量:晶体最大剂量(D_{max})≤8 Gy,视神经D_{max}≤54 Gy,视交叉D_{max}≤54 Gy,垂体D_{max}≤54 Gy,PRV脑干D_{max}≤64 Gy或D_{loc}<60 Gy,脊髓D_{max}≤40 Gy,腮腺V_{30~35}<50%,眼球D_{max}≤35 Gy,计划33次完成。

1.5 治疗计划设计

采用Pinnacle 8.0计划系统进行鼻咽癌IMRT计划设计,患者计划采用9野共面360°均分布野。IMRT优化类型为直接子野优化,最大迭代次数80,最大子野数80,最小跳数8 MU,最小子野面积6 cm²。A组计划采用物理约束条件优化,命名为物理组,约束条件包括D_{max}、最小剂量、最小剂量体积、平均剂量(D_{mean})。B组在A组计划的基础上将颞叶的约束条件改为EUD约束(a=1),EUD约束条件包括最大EUD、最小EUD、目标EUD,其他危及器官和靶区的约束条件不变,为患者重新设计一个新的计划,命名为EUD组。两组计划靶区剂量和其它危及器官限量均满足临床要求。

1.6 统计学分析

应用IBM SPSS Statistics 19.0软件进行数据分析。配对差值符合正态分布的剂量学差异采用配对t检验。

2 结果

TLN极大地影响着患者的生存质量,鼻咽癌IMRT计划设计要特别注重对颞叶的保护。从表1中,对不同计划颞叶剂量比较可看出对于T1期患者,EUD组整个颞叶D_{max}为(5 994±187) cGy,而物理组为(6 314±396) cGy;利用公式(物理组-EUD组)/物理组,可计算得出T1患者EUD组颞叶最大剂量下降了5.1%。对于T2患者,EUD组整个颞叶剂量D_{max}为(6 282±376) cGy,物理组则为(6 748±276) cGy;利用公式同样可计算得出T2患者EUD组颞叶的最大剂量下降了7.0%。

对于T1、T2患者颞叶D_{max}和D_{mean},EUD组显著低于物理组,有统计学意义(P<0.05)。对于T3患者颞叶D_{max}和D_{mean},两组没有显著差异,无统计意义(P>

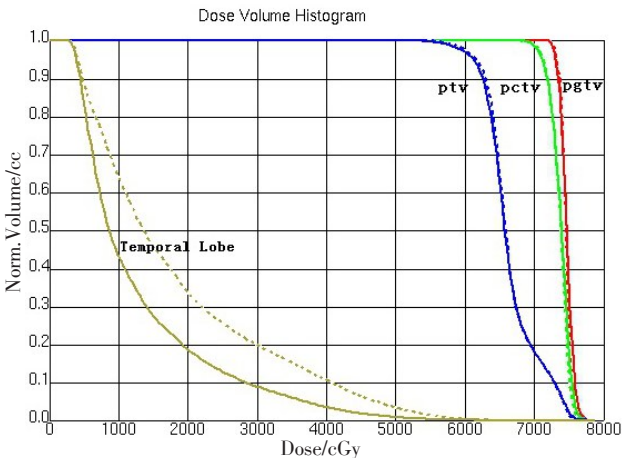
表1 鼻咽癌不同计划颞叶剂量比较(cGy)

Tab.1 Comparison of temporal lobe dose in different plans in patients with nasopharyngeal cancer (NPC) in different stages (cGy)

Stage	Temporal lobe-D _{max}		P value	Temporal lobe-D _{mean}		P value
	Physical group	EUD group		Physical group	EUD group	
T1	6 314±396	5 994±187	0.019	1 495±187	1 137±277	0.017
T2	6 748±276	6 282±376	0.034	1 579±367	1 259±361	0.011
T3	7 109±474	7 097±507	0.160	1 626±352	1 512±324	0.360
T4	7 747±560	7 544±573	0.190	2 579±325	2 262±406	0.027

EUD: Equivalent uniform dose

0.05)。对于T4患者EUD组颞叶D_{mean}显著低于物理组剂量,具有统计学意义($P<0.05$)。图1实线是EUD组颞叶及靶区的剂量体积关系,虚线是物理组颞叶及靶区的剂量体积关系。从图中可以很直观地看到在靶区剂量体积相似的情况下,EUD组颞叶的剂量体积明显低于物理组。两组计划GTV_{nx}、GTV_{nd}、GT-V_{rpn}的D_{mean}基本一致,差异很小。



PTV: Planning target volume; PCTV: Planning clinical target volume; PGTV: Planning gross target volume

图1 鼻咽癌EUD优化与物理约束条件优化颞叶DVH比较

Fig.1 Dose-volume histogram of the temporal lobe between EUD and physical optimizations for NPC

对颞叶1cc体积受照剂量的统计分析也表明,T1、T2患者EUD组的颞叶1cc体积受照剂量比物理组显著降低,统计有意义($P<0.05$)。T1、T2患者EUD组相比物理组颞叶1cc体积剂量分别下降了9.0%、8.7%。而T3、T4两组相差不多,没有统计学意义($P>0.05$)(表2)。

表3可看出其它危及器官(如脑干、垂体、晶体、眼球、视交叉、视神经、脊髓)的D_{max}两组计划无差异($P>0.05$)。

表2 鼻咽癌不同计划颞叶受照体积剂量的比较(cGy)

Tab.2 Dosimetric comparison of the temporal lobe volume between EUD and physical optimizations for NPC (cGy)

Stage	Physical group-D _{1cc}	EUD group-D _{1cc}	P value
T1	4 838±491	4 403±236	0.021
T2	5 682±361	5 189±253	0.027
T3	5 966±522	5 863±529	0.350
T4	6 910±620	6 560±882	0.150

表3 鼻咽癌不同计划危机器官剂量的比较(cGy)

Tab.3 Comparison of organs-at-risk dose between EUD and physical optimization for NPC (cGy)

Organs-at-risk dose	EUD group	Physical group	P value
Spinal cord-D _{max}	3 870±405	3 886±410	0.36
Brain stem-D _{max}	5 100±600	5 200±620	0.45
Optic nerve-D _{max}	4 800±400	4 700±350	0.64
Optic chiasm-D _{max}	5 200±200	5 150±300	0.53
Lens-D _{max}	600±160	650±150	0.28
Eyes-D _{max}	3 400±300	3 200±500	0.87

3 结论

Su等^[12]研究发现TLN与D_{max}及体积密切相关。当颞叶D_{max}<64 Gy或D_{1cc}<52 Gy时,不会发生TLN;当颞叶D_{max}>64 Gy或D_{1cc}>52 Gy时,颞叶受照剂量每增加1 Gy,TLN发生率分别增加2.6%和2.5%;当颞叶D_{max}>70 Gy或D_{1cc}>60 Gy时,TLN发生率超过10%。颞叶属于串行器官放射耐受性不仅取决于照射剂量,同样取决照射体积。鼻咽癌放疗后,TLN的发生率与放疗的总剂量、分次剂量有关,随着放疗剂量的增加,发生TLN的危险越大^[13-15]。吴奕珊等^[16]、翁欣然等^[17]和乐文友等^[18]研究发现颞叶的最大耐受

剂量分界点为 65.85 Gy, D_{mean} 分界点为 15.42 Gy, TLN 的发生率与颞叶的最大耐受剂量和 D_{mean} 有显著的相关性, 限制颞叶 D_{max} 和 D_{mean} 有利于减少 TLN 的风险。本研究表明 EUD 优化能显著减少鼻咽癌早期患者(T1/T2)颞叶 D_{max} 及 D_{mean} , 能够更好地保护颞叶, 减少 TLN 的风险。对颞叶 1 cc 体积受照剂量, T1、T2 患者 EUD 组受照剂量比物理组显著降低, 其它危及器官受照剂量两组相近, 这就为靶区处方提量留下一定的空间。但 EUD 优化对鼻咽癌晚期患者(T3/T4)颞叶的保护不具有明显优势。下一步需要寻找更好的方法, 从而更好地保护晚期患者的颞叶。

【参考文献】

- [1] 胡逸民, 张红志, 戴建荣, 等. 肿瘤放射物理学[M]. 北京: 原子能出版社, 1999: 538-543.
HU Y M, ZHANG H Z, DAI J R, et al. Radiation oncology physics [M]. Beijing: Atomic Energy Press, 1999: 538-543.
- [2] BRAGG C M, CONWAY J. Dosimetric verification of the anisotropic analytical algorithm for radiotherapy treatment planning[J]. Radiother Oncol, 2006, 81(3): 315-323.
- [3] 胡逸民, 戴建荣. 三维剂量计算模型和治疗方案优化[J]. 中国医疗器械信息, 2005, 11(2): 9-11.
HU Y M, DAI J R. Three dimensional dose calculation model and optimization of treatment [J]. China Medical Device Information, 2005, 11(2): 9-11.
- [4] 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]. Oncotargets Ther, 2016, 9: 7537-7544.
- [5] 田野, 郭志荣, 祝梅芳. 中国大陆地区鼻咽癌放疗后放射性脑病的系统评价[J]. 中华肿瘤杂志, 2002, 24(5): 471-473.
TIAN Y, GUO Z R, ZHU M F. Radiation encephalopathy in nasopharyngeal carcinoma patients in mainland China: a systematic evaluation[J]. Chinese Journal of Oncology, 2002, 24(5): 471-473.
- [6] BAUM C, AIRKNER M, NUSSLIN F. Treatment simulation approaches for the estimation of the distribution uncertain[J]. Phys Med Boil, 2004, 49(24): 5475-5488.
- [7] HSIAO K Y, YEH S A, CHANG C C, et al. Cognitive function before and after intensity-modulated radiation therapy in patients with nasopharyngeal carcinoma: a prospective study [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 77(3): 722-726.
- [8] 陈薇, 岳建兰, 林志春. 颞叶癫痫大脑网络研究进展[J]. 中华神经医学杂志, 2016, 15(9): 965-968.
CHEN W, YUE J L, LIN Z C. Recent advance in brain network in temporal lobe epilepsy[J]. Chinese Journal of Neuromedicine, 2016, 15(9): 965-968.
- [9] TANG Y, LUO D, RONG X, et al. Psychological disorders, cognitive dysfunction and quality of life in nasopharyngeal carcinoma patients with radiation-induced brain injury[J]. PLoS One, 2012, 7(6): e36529.
- [10] EBERT M A. Viability of the EUD and TCP concepts as reliable dose indicators[J]. Phys Med Biol, 2000, 45(2): 441-457.
- [11] MIFTEN M M, DAS S K, SU M, et al. Incorporation of functional imaging data in the evaluation of dose distributions using the generalized concept of equivalent uniform dose[J]. Phys Med Biol, 2004, 49(9): 1711-1721.
- [12] SU S F, HUANG Y, XIAO W W, et al. Clinical and dosimetric characteristics of temporal lobe injury following intensity modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma[J]. Radiother Oncol, 2012, 104(3): 312-316.
- [13] LEE A W, FOO W, CHAPPELL R, et al. Effect of time, dose, and fractionation on temporal lobe necrosis following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 40(1): 35-42.
- [14] THOMAS E, CHAPET O, KESSLER M L, et al. 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(2): 571-578.
- [15] QIU W, MOHAN R, NIEMIERKO A. IMRT optimization based on the generalized equivalent uniform dose[C]. International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society, 2000, 1: 710-713.
- [16] 吴奕珊, 陈文芬, 郭灵, 等. 鼻咽癌调强型放射治疗后颞叶放射性损伤的相关因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(23): 1897-1901.
WU Y S, CHEN W F, GUO L, et al. Risk factors associated with temporal lobe necrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma after intensity modulated radiation therapy [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2014, 21(23): 1897-1901.
- [17] 翁欣然, 陈恩乐, 王宇航. 鼻咽癌调强放疗和常规放疗颞叶剂量学比较[J]. 中国医学物理学杂志, 2012, 29(1): 3111-3113.
WENG X R, CHEN E L, WANG Y H. Temporal lobe's dosimetric comparison with intensity modulated radiation therapy and routine radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma [J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2012, 29(1): 3111-3113.
- [18] 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.

(编辑:谭斯允)