

基于广义等效均匀剂量优化的直肠癌计划在固定野和容积旋转调强放疗中的比较

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:比较基于广义等效均匀剂量(gEUD)优化的容积旋转调强和固定野调强技术直肠癌放疗的生物学参数和剂量学特点,为临床选择提供一定依据。**方法:**选取10名经过医生勾画靶区的直肠癌患者,对每位患者分别设计5野调强计划(5FIMRT)、7野调强计划(7FIMRT)和容积旋转调强计划(RapidArc),处方剂量为50 Gy/25 F。比较3组计划的平均剂量体积直方图和机器跳数,靶区适形度、均匀性,危及器官的正常组织并发症概率(NTCP)及靶区和危及器官的gEUD和物理剂量。**结果:**3组计划的靶区剂量均能达到临床要求。在适形度与均匀性上,RapidArc优于5 FIMRT和7 FIMRT($P<0.05$)。在小肠和膀胱保护方面,7FIMRT和RapidArc无差异($P>0.05$),且均优于5FIMRT($P<0.05$);对于双侧股骨头,RapidArc优于7FIMRT($P<0.05$),7FIMRT优于5FIMRT($P<0.05$)。RapidArc的机器跳数远小于5FIMRT和7FIMRT($P<0.05$)。**结论:**在基于gEUD优化的计划中,容积旋转调强计划和7野调强计划均优于5野调强计划。容积旋转调强计划和7野调强计划相比,在靶区适形度与均匀性,以及股骨头受量和效率方面具有优势。

【关键词】广义等效均匀剂量;容积旋转调强放疗;固定野调强放疗;直肠癌

【中图分类号】R815.2;R735.37

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2018)02-0171-05

Comparison of different plans based on generalized equivalent uniform dose optimization for rectal cancer: fixed-field intensity-modulated radiotherapy vs volumetric modulated arc therapy

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

1. School 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 compare the biological and dosimetric differences of volumetric modulated arc therapy (RapidArc) and fixed-field intensity-modulated radiotherapy (IMRT) based on generalized equivalent uniform dose (gEUD) optimization for rectal cancer and provide some reference for clinical decision. **Methods** Ten patients with rectal cancer were selected, and three kinds of plans were designed for each patient, namely five-field IMRT (5FIMRT), seven-field IMRT (7FIMRT) and RapidArc plans, with the same prescription dose of 50 Gy/25 F for planning target volume (PTV). Finally, we applied paired t test to compare the differences among three plans in the mean dose-volume histogram and monitor unit, the conformity index (CI) and homogeneity index (HI) of PTV, the normal tissue complication possibility of organs-at-risk, the gEUD and physical dose of PTV and organs-at-risk. **Results** All the target dose distribution in three plans met the clinical requirement. The CI and HI of RapidArc were better than those of 5FIMRT and 7FIMRT ($P<0.05$). In the protection of small intestine and bladder, 7FIMRT and RapidArc had no significant differences ($P>0.05$), and both of the two plans are better than 5FIMRT ($P<0.05$). For the protection of bilateral femoral head, RapidArc was superior to 7FIMRT ($P<0.05$), and 7FIMRT was better than 5FIMRT ($P<0.05$). RapidArc had significantly less monitor units as comparison with 5FIMRT and 7FIMRT ($P<0.05$). **Conclusion** In the plans based on gEUD optimization, RapidArc and 7FIMRT were superior to 5FIMRT, moreover, RapidArc had advantages in CI and HI of PTV, sparing of femoral head and delivery efficiency compared to 7FIMRT.

Keywords: generalized equivalent uniform dose; volumetric modulated arc therapy; fixed-field intensity-modulated radiotherapy; rectal cancer

【收稿日期】2017-07-12

【作者简介】左宇浩,在读硕士研究生,主要研究方向:放射治疗剂量,E-mail: zuoyuhao1993@163.com

【通信作者】周剑良,E-mail: 13327341099@189.cn;杨振,E-mail: yangzhen@188.com

前言

直肠癌在经济发达国家和地区十分常见,但在发展中国家直肠癌的发病率较低,其病理形态多见于管状腺癌,早期病人术后局部复发率高达20%~40%^[1]。虽然直肠癌中靶区周围危及器官相对较少,但大多都与靶区有重叠,在物理计划优化参数的调试中,较难控制小肠高剂量的出现。相比于基于剂量-体积优化的计划,基于等效均匀剂量(EUD)约束的目标函数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无法对整条剂量体积直方图(DVH)曲线趋势约束的局限^[2-4]。固定野调强放射治疗与容积旋转调强放射治疗的比较研究在物理优化的计划中已经很多,但是对基于广义等效均匀剂量(gEUD)优化的计划在两种治疗方式上的比较报道较少。本研究旨在对基于gEUD优化的直肠癌计划在固定野调强方式和容积旋转调强方式进行比较,为今后临床选择提供参考。

1 材料与方法

1.1 EUD的概念

EUD的概念是Niemierko^[5]在1997年提出的用于评价某一解剖结构受到不均匀剂量照射的生物学效应。假设同一解剖结构在均匀照射和非均匀照射条件下的生物学效应相同,则该均匀剂量可称为非均匀剂量分布的EUD。在1999年Niemierko^[6]又将EUD的概念扩大到正常组织,定义为gEUD^[7-9],表达为:

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

其中, D_i 是第*i*个体元的剂量 v_i 受到剂量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且参数 a 与LKB NTCP模型中参数 n 的关系为“ $a=1/n$ ”。

1.2 病例选取与设计

选取已经由医生勾画靶区及危及器官且经过临床批准的计划10例。对每位病例按相同的靶区重新设计5野调强(5FIMRT)、7野调强(7FIMRT)及容积旋转调强(RapidArc)放射治疗计划。3套计划全部采用Eclipse 13.5计划系统设计。5FIMRT计划设计为5个野(0° 、 72° 、 144° 、 216° 、 288°),7FIMRT计划设计为7个野(30° 、 80° 、 130° 、 180° 、 230° 、 280° 、 330°),固定野动态调强的5FIMRT计划和7FIMRT计划的剂量率为400 MU/min,床角度为 0° ,小机头角度为

0° ;RapidArc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° ,床角度为 0° ,最大剂量率为600 MU/min。靶区的处方剂量PTV为50 Gy/25 F,要求处方剂量至少覆盖95%的靶区体积。要求EUD_{upper}的范围小肠为3 500 cGy到4 500 cGy,膀胱为35 00 cGy到4 000 cGy,股骨头为2 800 cGy到3 500 cGy;根据Burman等^[10]研究知道各危及器官的 n 值且组织特性参数 a 与LKB NTCP模型中参数 n 的关系为“ $a=1/n$ ”,从而得出膀胱组织特性参数为2.3,小肠为6.7,股骨头为4。

1.3 比较指标

靶区比较指标:平均剂量(D_{mean}),2%靶区体积所受的剂量($D_{2\%}$),107%的处方剂量线所包绕的体积($V_{107\%}$),gEUD,靶区适形度指数(CI): $CI=(V_{ptv,ref})^2/(V_{ptv} \times V_{ref})$,剂量均匀性指数(HI): $HI=D_{5\%}/D_{95\%}$,CI与HI越接近1,表示其适形度与均匀性越好。危及器官的评价指标:平均剂量(D_{mean}),98%靶区体积所受的剂量($D_{98\%}$),正常组织并发症概率(NTCP),gEUD及 V_{20} 、 V_{30} 、 V_{40} 、 V_{50} 。其中 $D_{2\%}$ 、 $D_{98\%}$ 分别代表最大剂量和最小剂量^[11]。最后比较机器跳数(monitor unit, MU)。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22统计软件分析数据,计量资料用均值±标准差表示,采用配对 t 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 靶区和MU的比较

见表1和图1。3组计划均能满足95%等剂量曲线对靶区的覆盖要求,且其 D_{mean} 、 $D_{98\%}$ 、 $D_{2\%}$ 和gEUD基本一致,但RapidArc计划的CI与HI均好于5FIMRT计划和7FIMRT计划,且其MU分别减少53.5%和105.6%,其数据差异均具有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 危及器官的比较

见表2和图1。在小肠中,7FIMRT计划与RapidArc计划相比,NTCP下降了9%,但 D_{mean} 、 $D_{2\%}$ 、 V_{40} 、 V_{50} 、gEUD均相近,两组计划差异无统计学意义;以上两组计划与5FIMRT计划相比, V_{40} 分别下降3.6%和3.8%($P=0.037$ 、 0.013),gEUD分别下降0.8 Gy和0.94 Gy($P=0.031$ 、 0.005),其它数据差异均无统计学意义。

在膀胱中,7FIMRT计划与RapidArc计划相比, V_{50} 下降1.7%,且NTCP均为0.41($P=0.854$),其它数据差异无统计学意义;以上两组计划与5FIMRT计划相比, D_{mean}

表1 3组间计划靶区和机器跳数比较($\bar{x} \pm s$)Tab.1 Comparison of PTV and monitor unit among three plans (Mean \pm SD)

Parameters	5FIMRT(1)	7FIMRT(2)	RapidArc(3)	$P_{1\text{ vs }2}$	$P_{2\text{ vs }3}$	$P_{1\text{ vs }3}$
$D_{\text{mean}}/\text{cGy}$	5 125.2 \pm 9.1	5 135.2 \pm 10.1	5 131.5 \pm 10.3	0.054	0.373	0.063
$D_{98\%}/\text{cGy}$	4 962.7 \pm 4.9	4 958.1 \pm 7.2	4 952.4 \pm 7.3	0.049	0.025	0.000
$D_{2\%}/\text{cGy}$	5 273.8 \pm 9.9	5 278.4 \pm 17.9	5 257.1 \pm 15.2	0.479	0.000	0.008
CI	0.88 \pm 0.02	0.88 \pm 0.02	0.90 \pm 0.01	0.809	0.033	0.025
HI	1.050 \pm 0.020	1.050 \pm 0.030	1.048 \pm 0.030	0.340	0.000	0.020
$V_{107\%}/\text{cm}^3$	0.00 \pm 0.00	0.54 \pm 1.20	0.07 \pm 0.20	0.199	0.191	0.271
gEUD/cGy	5 119.2 \pm 8.7	5 128.8 \pm 10.4	5 125.9 \pm 9.3	0.061	0.474	0.039
MU	997.6 \pm 109.9	1 337.4 \pm 195.7	650.6 \pm 37.8	0.000	0.000	0.000

PTV: Planning target volume; 5FIMRT: Five-field intensity-modulated radiotherapy; 7FIMRT: Seven-field intensity-modulated radiotherapy; RapidArc: Volumetric modulated arc therapy; CI: Conformity index; HI: Homogeneity index; gEUD: Generalized equivalent uniform dose; MU: Monitor unit

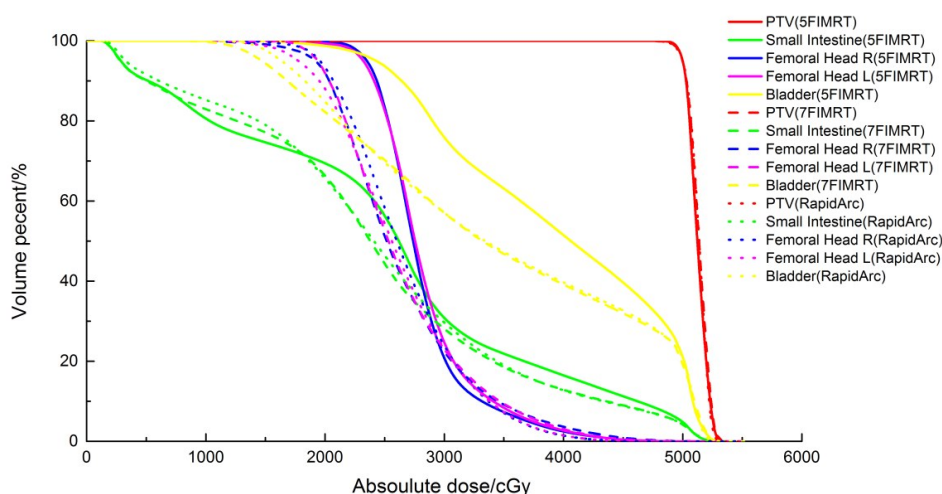


图1 3组间靶区和危及器官平均DVH图比较

Fig.1 Comparison of the mean dose-volume histogram of PTV and organs-at-risk among three plans

分别下降 5.1 Gy 和 4.8 Gy, NTCP 均下降 19%, V_{40} 分别下降 12.4% 和 11.8%, V_{50} 分别下降 0.9% 和 0.2% ($P=0.846$), gEUD 分别下降 3.6 Gy 和 3.5 Gy。以上数据如无特殊说明其差异均具有统计学意义。

在股骨头中, RapidArc 计划与 7FIMRT 计划相比, 左右股骨头的 $D_{2\%}$ 分别下降 2 Gy 和 3 Gy, V_{40} 分别下降 1.5% 和 2.2%, 且右股骨头的 gEUD 下降 0.3 Gy; 以上两组计划与 5FIMRT 计划相比, 左右股骨头的 D_{mean} 分别下降 2.3、1.9 Gy 和 1.5、1.8 Gy, gEUD 分别下降 1.6、1.0 Gy 和 1.0、0.7 Gy ($P=0.155$); 左股骨头 V_{20} 分别下降 10.5% 和 6.6%; 5FIMRT 计划右股骨头的 V_{20} 与 RapidArc 计划相比下降 1.1%, 与 7FIMRT 计划相比上升 1.1%。以上数据无特殊说明其差异均具有统

计学意义。

3 讨论

直肠癌属于盆腔肿瘤, 周围毗邻小肠和膀胱等重要组织, 其放疗靶区主要以不规则的凹形为主^[12]。近年来, 随着放射治疗技术的发展, IMRT 技术已经广泛应用于直肠癌的放疗。与传统的三维适形放射治疗相比, IMRT 技术可以使靶区获得更好的剂量分布, 同时降低 OAR 的受照剂量。但 IMRT 治疗时间较长, 致使肿瘤相对生物剂量降低, MU 增加, 接受低剂量照射正常组织体积变大, 进一步增加了二次致癌的风险^[13-14]。目前有很多研究结果显示 RapidArc 技术具有相当或优于 IMRT 技术的剂量分

表2 3组间危及器官比较($\bar{x} \pm s$)Tab.2 Comparison of organs-at-risk among three plans ($Mean \pm SD$)

Parameters	5FIMRT(1)	7FIMRT(2)	RapidArc(3)	$P_{1 \text{ vs } 2}$	$P_{2 \text{ vs } 3}$	$P_{1 \text{ vs } 3}$
Small intestine						
$D_{\text{mean}}/\text{cGy}$	2 530.4±697.6	2 416.0±577.3	2 461.4±590.4	0.065	0.124	0.151
$D_{2\%}/\text{cGy}$	4 978.7±356.0	4 955.6±391.4	4 955.2±471.9	0.294	0.988	0.578
NTCP	2.0±2.3	1.4±1.5	1.5±1.6	0.112	0.065	0.147
$V_{40}/\%$	16.5±12.5	12.9±8.5	12.7±9.3	0.037	0.806	0.013
$V_{50}/\%$	4.8±0.4	4.2±3.3	4.2±3.3	0.333	0.702	0.351
gEUD/cGy	3 606.8±429.1	3 526.8±385.8	3 513.0±423.1	0.031	0.422	0.005
Bladder						
$D_{\text{mean}}/\text{cGy}$	3 951.6±253.1	3 440.3±273.1	3 475.8±310.3	0.000	0.160	0.001
$D_{2\%}/\text{cGy}$	5 169.3±53.1	5 186.5±39.3	5 176.4±16.2	0.248	0.457	0.704
NTCP	0.60±0.50	0.41±0.30	0.41±0.30	0.012	0.854	0.035
$V_{40}/\%$	51.5±10.7	39.1±7.7	39.7±8.5	0.000	0.461	0.001
$V_{50}/\%$	21.1±9.0	19.2±7.6	20.9±6.6	0.044	0.043	0.846
gEUD/cGy	4 095.0±224.6	3 732.1±224.1	3 748.5±253.5	0.000	0.431	0.001
Femoral head-L						
$D_{\text{mean}}/\text{cGy}$	2 841.2±103.1	2 651.1±89.5	2 614.8±146.0	0.000	0.225	0.000
$D_{2\%}/\text{cGy}$	4 068.8±244.6	4 098.8±262.6	3 898.5±173.0	0.723	0.010	0.033
$V_{20}/\%$	98.6±2.5	92.0±5.4	88.1±10.5	0.004	0.166	0.014
$V_{40}/\%$	2.3±1.4	3.0±2.0	1.5±1.1	0.277	0.008	0.062
gEUD/cGy	2 942.6±114.1	2 839.1±109.7	2 783.6±138.3	0.029	0.086	0.004
Femoral head-R						
$D_{\text{mean}}/\text{cGy}$	2 819.5±67.6	2 641.3±89.5	2 669.1±100.3	0.001	0.217	0.004
$D_{2\%}/\text{cGy}$	4 026.2±293.5	4 205.8±268.0	3 903.3±135.3	0.051	0.004	0.182
$V_{20}/\%$	89.7±0.6	92.0±6.4	93.4±5.8	0.012	0.661	0.018
$V_{40}/\%$	2.5±1.4	3.6±2.1	1.4±0.9	0.012	0.005	0.020
gEUD/cGy	2 913.8±82.2	2 846.4±100.4	2 815.0±81.3	0.155	0.006	0.033

NTCP: Normal tissue complication possibility

布,能显著减少MU和治疗时间,从而提高靶区的生物效应和治疗效率^[15]。

本研究结果显示,3组计划均能满足95%的靶区体积达到处方剂量;在CI和HI上,RapidArc计划优于IMRT计划。花威等^[16]研究也显示,与基于物理优化的IMRT相比,VMAT能够提高靶区CI与HI。因为直肠癌的靶区形状并不复杂,其周围解剖结构较为简单,因此两种技术均能满足临床要求。

在直肠癌的放疗中,小肠是最重要的剂量限制器官。放疗会引起腹泻、消化不良、肠梗阻甚至穿孔

等毒副作用,且其发生概率与受照的剂量-体积关系明显^[12]。本研究结果显示,RapidArc与7FIMRT各剂量参数相差并不明显,但均优于5FIMRT,其中 V_{40} 与gEUD差异有统计学意义。7FIMRT与5FIMRT相比, V_{40} 相差并不大,正如夏红强等^[17]研究显示,在正常组织保护方面,7FIMRT较5FIMRT未必获益更多。但本研究通过两者的gEUD比较可知,与5FIMRT相比,7FIMRT降低了将近1 Gy,可见7FIMRT从生物学角度来看较5FIMRT还是具有一定的优越性。

对于膀胱的受量, RapidArc 与 7FIMRT 基本一致, 但 D_{mean} 、 V_{40} 、 $g\text{EUD}$ 远远优于 5FIMRT 且其 NTCP 下降了 19%, DVH 图在中低剂量区域左移。对于双侧股骨头, RapidArc 在 D_{mean} 、 $D_{2\%}$ 、 V_{40} 、 $g\text{EUD}$ 都均好于 IMRT, 左侧股骨头 V_{20} 相比于 5FIMRT 和 7FIMRT 分别下降 10.1% 和 3.9%, 5FIMRT 的右侧股骨头 V_{20} 优于 RapidArc 和 7FIMRT。相比固定野 IMRT, RapidArc 技术能够有效降低膀胱毒副反应发生的概率, 改善股骨头的受照剂量, 降低 MU 和治疗时间, 从而减少患者位置的移动, 提高剂量传递的准确性。

综上所述, 基于 $g\text{EUD}$ 优化的直肠癌 RapidArc 相比于固定野 IMRT, 能够在获得更好的靶区剂量分布情况下, 进一步降低 OAR 受量。

【参考文献】

- [1] PARKIN D M, PISANI P, FERLAY J. Estimates of the world-wide incidence of eighteen major cancer in 1985[J]. Int J Cancer, 1993, 54: 594
- [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: 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] NIEMIERKO A. Reporting and analyzing dose distribution: a concept of equivalent uniform dose[J]. Med Phys, 1997, 24(1): 103-110.
- [6] NIEMIERKO A. A generalized concept of equivalent uniform dose (EUD)[J]. Med Phys, 1999, 26: 1100.
- [7] 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.
- [8] CHOI B, DEASY D. The generalized concept of equivalent uniform dose function as a basis for intensity modulated treatment planning[J]. Phys Med Biol, 2002, 47: 3579-3589.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] LISTED N. Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT): contents [J]. J ICRU, 2010, 10(1): NP.
- [12] 迟锋, 温戈, 陈利, 等. 直肠癌术前三维适形和五野及容积弧形调强放疗剂量学比较[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(18): 1455-1460.
CHI F, WEN G, CHEN L, et al. Volumetric modulated arc therapy vs. 5F intensity modulated radiotherapy in preoperative rectal cancer: dosimetric comparison[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2014, 21(18): 1455-1460.
- [13] HANSEN H, HOGDALL C, ENGELHOLM S. Radiation therapy without cisplatin for elderly cervical cancer patients[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 90(1): S484-S485.
- [14] PORTELANCE L, CHAO K S, GRIGSBY P W, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 51(1): 261-266.
- [15] 孙小梅, 丁丽娟, 董丽华, 等. 容积旋转调强与固定野调强在晚期宫颈癌放疗的剂量学比较及疗效观察[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2016, 36(7): 509-512.
SUN X M, DING L J, DONG L H et al. Dosimetry and efficacy between RapidArc and intensity-modulated radiotherapy for locally advanced cervical carcinoma[J]. Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection, 2016, 36(7): 509-512.
- [16] 花威, 李军, 谭飞, 等. 直肠癌旋转容积调强与固定野动态调强的剂量学比较[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(24): 1900-1903.
HUA W, LI J, TAN F, et al. Dosimetric comparison between volumetric modulated arc therapy and fixed-gantry dynamic intensity modulated radiation therapy for cancer radiotherapy[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2012, 19(24): 1900-1903.
- [17] 夏红强, 沈文同, 金冶宁. 直肠癌术后共面等分设野调强放疗和三维适形放疗计划的比较研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(7): 537-540.
XIA H Q, SHEN W T, JIN Y N. Dosimetric study of coplanar decile intensity-modulated radiotherapy and 3-dimensiona conformal radiotherapy for postoperative rectal cancer[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2011, 18(7): 537-540.

(编辑: 黄开颜)