

碳离子被动束扫描放疗与光子调强放射治疗 15 例前列腺癌的剂量学比较

Dosimetric Comparison Between Carbon Ion Radiation Therapy and Intensity Modulated Conformal Radiotherapy for 15 Cases of Prostate Cancer

CHEN Dongji, ZHANG Zhi-chao, ZHANG Yan-shan, ZHU Fangfang, JIN Xue-ling, MENG Li, ZHANG Fu-yuan, WANG Zi-heng, QIN Tian-yan, CHEN Wei-zuo, QI Ying, WU Jia-ming

陈东基,张志超,张雁山,朱芳芳,金雪玲,孟莉,张福元,王紫珩,
秦天燕,陈威佐,祁英,吴嘉明
(甘肃省武威肿瘤医院重离子中心,甘肃 武威 733000)

摘要:[目的] 比较碳离子被动束扫描放疗(carbon ion radiation therapy,CIRT)与光子调强放疗(intensity modulated conformal radiotherapy,IMRT)在前列腺癌放疗时的剂量学差异。[方法] 相同靶区的 15 例前列腺癌患者给予相同的 PTV 处方剂量 76 Gy/38 F, 分别设计 CIRT 计划与 IMRT 计划, 根据计划的 DVH 图显示的以下参数进行靶区覆盖度的评估:D1、D2、D50、D95、V90 和 V95, 采用均质性指数(HI)和适形度指数(CI)评价靶区剂量分布的均匀性和适形性, 用 V20、V30、V40、V50、V60 和 V70 评价危及器官正常组织受量情况, 采用 t 检验方法进行两组数据分析。[结果] CIRT 和 IMRT 均达到了临床处方剂量要求, 两种放疗计划在 PTV 的 D1、D2、D50、D98 的靶区覆盖度差异无统计学意义 ($P>0.05$)。CIRT 的 CI 优于 IMRT (0.917 ± 0.002 vs 0.905 ± 0.013 , $t=-3.408$, $P=0.001$), 两者的 HI(0.114 ± 0.009 vs 0.115 ± 0.085)差异无统计学意义($t=-3.010$, $P=0.235$)。CIRT 计划中膀胱及股骨头剂量学参数均优于 IMRT($P<0.05$), 直肠的剂量参数两种治疗方式差异无统计学意义($P>0.05$)。[结论] IMRT 与 CIRT 在治疗前列腺癌时均达到要求的剂量覆盖, 但 CIRT 较 IMRT 减少了对膀胱及股骨头的辐射剂量, 在直肠辐射剂量方面两者无显著性差异。

主题词:前列腺癌;碳离子被动束扫描放疗;光子调强放射治疗;剂量学对比

中图分类号:R737.25 **文献标识码:**B **文章编号:**1671-170X(2023)01-0071-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2023.01.B013

对于局限期前列腺癌治疗,以内分泌全身治疗为主的综合治疗占主导地位,配合局部治疗方法,如放疗、手术等治疗。在局限期前列腺癌的局部治疗方法中,放射治疗及外科手术治疗各有其独特的优势,单纯手术与单纯放疗相比,尿失禁、便频、性功能障碍发生率分别为 35% 和 12%、1% 和 3%、56% 和 43%^[1]。放疗是恶性肿瘤的局部治疗方法之一,目前大多采用精确放疗,如光子调强放射治疗及碳离子放疗。光子调强适形放疗多采用 6MV-X 线治疗,采用特殊的计算机技术,控制高能 X 射线集中于肿瘤靶区的范围,而周围剂量逐渐下降,从而保护周围正常组织。碳离子具有独特的物理特性,进入人体后,在一定的射程内只有少量能量的沉积,到特定的区域内大部分能量释放,形成布拉格峰,能量在布拉格

基金项目:陇原青年创新创业人才项目(2021LQTD14)

通信作者:张志超,E-mail:67487442@qq.com

收稿日期:2022-10-17;修回日期:2022-11-30

峰后快速衰减消失,其独特的物理学特性,使碳离子放疗比光子放疗有更高精度的剂量分布优势。因此,碳离子对肿瘤周围正常组织的保护方面优于光子束。碳离子治疗具有较高的线性能量传递(LET),它可以通过辐射损伤引起高电离密度和严重的 DNA 损伤率,主要是 DNA 双链损伤,导致高细胞死亡率,其具有以下的生物学效应:(1)更高的相对生物学效应(RBE),通常是光子射线的 2~5 倍;(2)较低的氧增强率,对光子抵抗的缺氧肿瘤治疗也有效;(3)对细胞周期的依赖性较小,因为其对抵抗光子射线的 Sphase 细胞具有较高的放射敏感性。碳离子辐射导致的细胞死亡模式更加多样,包括凋亡、坏死、自噬、早衰、加速分化、延迟增殖、后代细胞死亡和旁观者细胞死亡等^[2-3]。本剂量学对比研究的目的是了解使用碳离子被动束扫描放疗(carbon ion radiation therapy, CIRT)和光子调强放射治疗(intensity modulated con-

formal radiotherapy, IMRT) 在靶区剂量学上的区别及周围危及器官的剂量差异, 指导前列腺癌放疗方法的选择。

1 资料与方法

1.1 患者一般资料及放疗前的定位

2018年9月至2021年3月,选取在甘肃省武威肿瘤医院进行过放疗的15例前列腺癌患者(其中7例采用CIRT,8例采用IMRT),均进行CIRT及IMRT的计划设计。所有患者在治疗前均通过前列腺穿刺取得病理学确诊,年龄54~80岁,中位年龄69岁,T₂N₀期5例,T₂N₀期10例,治疗前的前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)范围为13.57~35.25 ng/mL,Gleason评分在6~8分,均为局限期低危及中危的前列腺癌患者。根据ROACH公式,患者盆腔淋巴结转移率均小于30%,放疗时只照射前列腺区域,不进行盆腔淋巴结放疗。

患者于定位前1周进行饮食及排便习惯训练,根据每次喝水后1 h情况确定膀胱充盈度,用B超测定膀胱容量,确保每次膀胱容量(80%~120%)。定位前1 h排空膀胱后,开始喝水,定位前排大便,必要时蓖麻油辅助排大便。采用模拟CT定位,患者采用仰卧位,使用热塑体膜进行固定,扫描范围自腰3椎体上缘至坐骨结节下3 cm,层厚3 mm,先进行CT平扫,确定直肠直径≤3 cm,如果超过则再次辅助排便后扫描。CT平扫后行增强CT序列扫描。第二天进行盆腔核磁平扫加增强扫描。在治疗计划系统进行CT和MRI影像融合,指导靶区和正常器官勾画。在平扫的盆腔CT上进行放疗计划设计。

1.2 靶区及危及器官勾画

基于CT影像进行靶区及危及器官的勾画,平扫增强盆腔MRI与定位平扫增强CT影像融合勾画。临床靶区(clinical tumor volume, CTV)包括整个前列腺,低危患者不包括精囊腺;中危患者包括前列腺和1 cm精囊根部。计划靶区(plan tumor volume, PTV)勾画为CTV外放7 mm的边界(后界外放3 mm)。危及器官勾画直肠、膀胱、股骨头、结肠、小肠等。靶区及危及器官勾画由三名主治医师以上共同审核。

1.3 处方剂量及危及器官限量

在平扫CT上进行计划设计,CIRT计划采用中

科院近物所研发的的CIplan治疗计划系统(TPS),IMRT使用美国瓦里安Eclipse15.5治疗计划系统。患者均采用处方剂量为76 Gy(每天2 Gy/2 F),处方剂量95%等剂量线覆盖PTV。危及器官(organ at risk,OAR):直肠:V50<40%, V60<30%, V66<20%, V70<10%;膀胱:V50<30%, V60<20%, V70<10%;股骨头:V50<5%, Dmax<52 Gy;小肠:V50<5%, Dmax<52 Gy。放疗计划是由两名高年资医师及物理师审查通过。

1.4 治疗计划的比较

CIRT和IMRT两种放疗计划的比较:两种计划的DVH图,对比两种计划靶区剂量覆盖情况,以及靶区的适形性和均质性。适形性采用适形度指数(conformity index, CI), $CI=(PTV95)^2/(PTV \times V95)$, CI数值越接近于1,说明适形性越好。通过均质性指数(homogeneity index, HI)来评价PTV内剂量的均匀性, $HI=(D2-D98)/D50$, D2=2%PTV体积所接受的剂量,D98=98%PTV体积所接受的剂量;D50=50%PTV体积所接受的剂量,HI值越接近0则靶区内剂量的均匀性越好。根据治疗计划靶区内剂量分布以及剂量体积直方图(DVH),评估PTV和周围正常危及器官,评价PTV指标包括D1(1%PTV体积所接受的剂量),D2(2%PTV体积所接受的剂量),D50(50%PTV体积所接受的剂量),V90(大于90%处方剂量的体积),V95(大于95%处方剂量的体积)等参数,评价周围正常危及器官指标包括V20,V30,V40,V50,V60等参数(V20为接受大于20%处方剂量的周围危及器官的照射体积,以此类推)。

1.5 统计学处理

各种剂量参数数据均采用SPSS 22.0软件进行统计分析,剂量参数数据统计描述采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组数据比较行t检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 根据DVH图对比两种治疗模式下靶区剂量覆盖和剂量分布

15例患者采用同样的PTV[PTV体积为(168.893 ± 80.679)cm³]分别进行了CIRT及IMRT计划的制定。根据两种不同计划DVH图显示,CIRT

和 IMRT 计划均达到了处方剂量 95% 等剂量曲线充分包含了 PTV, 两种技术在 PTV 的处方剂量覆盖方面差异无统计学意义 ($t=-1.170, P=0.865$)。CIRT 与 IMRT 计划的 CI 指数差异有统计学意义 ($t=-3.408, P=0.001$), 而两种治疗方式的 HI 之间差异无统计学意义 ($t=-3.010, P=0.235$) (Table 1)。

2.2 危及器官的剂量分析

对比前列腺癌周围危及器官在 CIRT 计划和 IMRT 计划之间的不同参数 (Table 2), 因前列腺肿瘤体积大小及左右侧形状的不同、左右侧危及器官位置的差异, 危及器官内的照射剂量的分布也有一定的不同。对于直肠接受剂量, CIRT 和 IMRT 计划 V20($P=0.609$)、V30($P=0.733$)、V40($P=0.307$)、V50($P=0.211$)、V60($P=0.691$)、V70($P=0.443$) 差异均无统计学意义。对于左侧股骨头接受的剂量, CIRT 较 IMRT V20 ($P=0.005$)、V30($P=0.001$)、V40($P=0.001$)、V50($P=0.043$) 有较小的受量, 差异有统计学意义; 对于右侧股骨头接受的剂量, CIRT 较 IMRT V20 ($P=0.009$)、V30 ($P=0.001$)、V40 ($P=0.001$)、V50 ($P=0.043$) 有较小的受量, 差异有统计学意义。而膀胱接受的剂量, CIRT 较 IMRT V20 ($P=0.001$)、V30 ($P=0.001$)、V40 ($P=0.001$)、V50 ($P=0.001$)、V60($P=0.001$)、V70($P=0.001$) 有较小的受量, 差异有统计学意义。

3 讨 论

前列腺癌是男性最常见的恶性肿瘤之一。一些生长相对比较缓慢的局限性微小前列腺癌, 生存好, 不需要立刻进行治疗, 可进行积极复查决定治疗时间; 而对于那些侵袭性强和快速生长的前列腺癌则需要尽快治疗。根据患者的肿瘤分期、PSA 水平、Gleason 评分等多种因素, 前列腺癌分为局限期前列腺癌、局部晚期前列腺癌、转移

性前列腺癌^[4]。局限期低危患者可采用放疗或手术治疗。局限期中高危及局部晚期患者可采用放疗加内分泌治疗。远处转移性前列腺癌患者可采用内分泌为主治疗, 局部辅助放射治疗。对于局限期中低危的前列腺癌进行放疗时, 根据患者 PSA 水平、肿瘤 T 分期、Gleason 评分, 使用 ROACH 公式可以评估盆腔淋巴结转移的概率, 如果评估盆腔淋巴结转移概率小于 30%, 可以避免盆腔淋巴结的外照射放疗。对于外照射放疗, 既往的三维适形放疗或二维适形放疗, 因为前列腺周围正常器官如膀胱、直肠、结肠、小肠等器官的限制, 无法达到较高的剂量。近 20 多年来, 随着计算机技术、医学影像技术、放疗设备的发展及相互结合, 精准放疗技术的应用, 可以在保护直肠、膀胱、结肠、小肠等周围正常器官的情况下, 提

Table 1 Dosimetry comparison of target dosimetry between IMRT and CIRT($\bar{x}\pm s$)

Index	IMRT	CIRT	t	P
PTV D1(Gy)	82.302±4.656	79.575±0.726	-1.306	0.191
PTV D2(Gy)	81.989±4.803	79.480±0.729	-1.306	0.191
PTV D50(Gy)	80.451±4.330	78.193±0.509	-0.852	0.394
PTV D98(Gy)	74.429±2.442	75.535±3.858	-1.509	0.144
PTV V20(cm ³)	166.840±80.020	168.733±80.463	-1.704	0.088
PTV V30(cm ³)	165.366±79.467	168.513±80.576	-1.170	0.865
Conformity index	0.905±0.013	0.917±0.002	-3.408	0.001
Homogeneity index	0.115±0.085	0.114±0.009	-3.010	0.235

Table 2 Dosimetry comparison of organs at risk between CIRT and IMAT[M(P₂₅, P₇₅)]

Index	CIRT		IMRT	P
Rectum	V20	40.056(23.740, 54.280)	36.733(27.440, 44.860)	0.609
	V30	34.641(19.550, 47.370)	35.569(25.420, 44.860)	0.733
	V40	29.661(16.270, 40.940)	34.307(24.720, 40.490)	0.307
	V50	24.796(13.260, 34.160)	29.078(22.090, 31.910)	0.211
	V60	19.412(10.330, 27.100)	20.986(15.740, 23.860)	0.691
	V70	13.096(6.970, 15.460)	14.903(12.970, 18.880)	0.443
Bladder	V20	29.214(18.410, 38.280)	147.617(123.00, 181.330)	0.001
	V30	28.919(19.450, 35.440)	134.875(111.88, 165.100)	0.001
	V40	25.435(16.760, 30.050)	119.061(88.780, 142.900)	0.001
	V50	22.477(13.020, 27.120)	98.677(65.280, 119.300)	0.001
	V60	19.107(10.510, 23.470)	80.715(59.650, 97.230)	0.001
	V70	15.707(8.170, 21.100)	62.217(43.160, 78.750)	0.001
Left femur	V20	63.978(55.470, 78.870)	70.107(47.780, 80.490)	0.005
	V30	12.804(0.670, 23.270)	34.193(20.220, 52.460)	0.001
	V40	0.127(0.000, 0.020)	10.261(2.140, 24.170)	0.001
	V50	0.000(0.000, 0.000)	1.639(0.000, 2.490)	0.043
Right femur	V20	56.754(51.930, 72.260)	84.435(53.990, 107.800)	0.009
	V30	11.021(0.440, 12.810)	34.805(13.330, 64.420)	0.001
	V40	0.169(0.000, 0.000)	11.023(0.800, 18.030)	0.001
	V50	0.000(0.000, 0.000)	3.125(0.000, 0.800)	0.043

高前列腺的剂量,从二维时代的66~70 Gy提升到70~80 Gy。MDACC、PROG95-09、Canada、CKVO96-10等研究表明,随着照射剂量的增加,前列腺癌的局部控制率及生存率均有明显提高^[5-6]。目前可采用的精准放疗技术有光子调强适形放疗、质子治疗、重离子治疗等。

目前研究显示前列腺的 α/β 值大约是3,比一般肿瘤的值(10)低了很多。前列腺 α/β 值低表示分次治疗的敏感性高。如果分次治疗次数越多,反而有利肿瘤的修复及生长。根据日本NIRS长期随访的研究,以每次2.5 Gy,治疗次数28次,总剂量70 Gy;每次1.8 Gy,治疗次数45次,总剂量81 Gy,两组有着相等的生物等效剂量,但二级反应及严重的毒性反应,每次2.5 Gy的治疗比每次1.8 Gy多5%;而且前列腺对重离子的相对辐射生物效应,如果重离子的治疗次数越多,则前列腺整体的相对辐射生物效应会下降,但前列腺相对辐射生物效应下降的会比正常组织慢。所以,重离子对前列腺的治疗占有物理和辐射生物上的优势,再加上治疗计划的量化验证足够显示重离子在前列腺治疗上是最佳的选择^[7]。

2013年日本成立J-CROS,开展了一项碳离子治疗前列腺癌的前瞻性研究,该研究共纳入2 157例患者,中位随访时间29个月,低、中、高危患者5年无生化复发生存(biochemical relapse-free survival, BRFS)分别为92%、89%、92%,5年局部控制率(local control rate, LCR)分别为98%、96%和99%,肿瘤特异性生存率(cancer-specific survival, CSS)分别为100%、100%和99%^[8]。2016年王小虎等^[9]对关于碳离子治疗前列腺癌的6篇研究进行Meta分析,共收集8个临床试验的1 128例患者,结果显示治疗前列腺癌的3、4、5、8年的OS分别为95.7%、90.9%、91.8%、83.9%,3、4和5年LCR分别为98.1%、97.1%和98.4%。该研究认为碳离子治疗前列腺癌在OS、LCR方面具有优势。Sato等^[10]采用CIRT治疗局部前列腺癌256例,接受了51.6 Gy(RBE)/12 F的照射,其中212例患者(82.8%)接受雄激素剥夺治疗,低、中、高危患者的5年BRFS率分别为95.1%、90.9%和91.1%。Hiroshima等^[11]回顾性分析927例高危前列腺癌接受CIRT治疗的患者,其中包括老年组173例,年轻组和老年组的10年总生存率(overall survival, OS)、疾病特异性生存率(disease specific survival, DSS)、生化控制率(biochemical con-

trol rate, BCR)和BRFS率分别为86.9%和71.5%;96.6%和96.8%;76.8%和88.1%;68.6%和64.3%;年轻组OS更长($P<0.001$),老年组BCR更好($P=0.008$),两组之间DSS和BRFS无显著性差异。从以上临床报道可以充分说明CIRT在前列腺癌的肿瘤控制方面较IMRT有较好的优势。

我们采用CIRT和IMRT两种计划进行剂量学研究,对于15例前列腺癌患者采用同样的PTV处方剂量,两种计划均可以达到95%等剂量曲线覆盖PTV靶区范围。PTV的D1、D2、D50、D98在CIRT与IMRT计划比较时无显著性差异。通过比较两种治疗方式的CIRT可能对靶区附近的高剂量水平产生更好程度的限制,两组间CI比较差异有统计学意义(CIRT vs IMRT: 0.924 vs 0.904, $t=-3.408$, $P=0.001$),考虑与碳离子治疗的物理学优势有关。通过比较两种治疗方式的HI,两者之间差异无统计学意义(CIRT vs IMRT: 0.171 vs 1.068, $t=-3.010$, $P=0.235$)。对于周围器官的保护,对于直肠接受的剂量,V20、V30、V40、V50、V60、V70,两种计划比较差异均无统计学意义($P>0.05$);膀胱接受的剂量V20、V30、V40、V50、V60、V70,CIRT较IMRT均显示有较小的受量($P<0.05$);对于双侧股骨头的剂量V20、V30、V40、V50,两种计划CIRT较IMRT有较小的受量($P<0.05$)。从我们的研究提示,CIRT与IMRT均可以达到同样的剂量覆盖;但是对于危及器官的保护方面,CIRT可以更好地保护膀胱和股骨头,对于直肠的保护两者无显著性差异。对于碳离子治疗前列腺癌,我们采用的技术是均匀束扫描,如果采用点扫描,预期可能更好地保护周围正常器官,值得进一步探讨。

综上,根据对CIRT和IMRT两组计划的剂量学比较表明,两者具有相同的靶区覆盖,而适形度指数CIRT优于IMRT,两者均质性指数相同。CIRT放疗更好地保护周围正常器官膀胱及股骨头的辐射受量。本研究提示CIRT可以更好地保护周围正常器官,结合重离子独特的物理学及生物学优势,在前列腺癌局部治疗上是一个更好的选择。因纳入患者病例数较少,我们将加入更多的资料进行研究。

参考文献:

- [1] Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al. Patient-reported

- outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 375(15):1425–1437.
- [2] Tsujii H, Kamada T, Shirai T, et al. Carbon-ion radiotherapy: principles, practices, and treatment planning[M]. Tokyo: Springer, 2014.
- [3] Hamada N, Imaoka T, Masunaga S, et al. Recent advances in the biology of heavy-ion cancer therapy[J]. J Radiat Res, 2010, 51(4):365–383.
- [4] Simmons MN, Berglund RK, Jones JS. A practical guide to prostate cancer diagnosis and management[J]. Cleve Clin J Med, 2011, 78(5):321–331.
- [5] Hanks GE, Hanlon AL, Epstein B, et al. Dose response in prostate cancer with 8–12 years' follow-up[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54(2):427–435.
- [6] Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 53(5):1097–1105.
- [7] Shioyama Y, Tsuji H, Suefuji H, et al. Particle radiotherapy for prostate cancer[J]. Int J Urol, 2015, 22(1):33–39.
- [8] Nomiya T, Tsuji H, Kawamura H, et al. A multi-institutional analysis of prospective studies of carbon ion radiotherapy for prostate cancer: a report from the Japan Carbon Ion Radiation Oncology Study Group(J-CROS)[J]. Radiother Oncol, 2016, 121(2):288–293.
- [9] 王小虎, 田金徽, 张秋宁, 等. 碳离子治疗前列腺癌的Meta分析[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2016, 36(8): 588–593.
- Wang XH, Tian JH, Zhang QN, et al. A meta-analysis of carbon ion radiotherapy for prostate cancer[J]. Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection, 2016, 36(8):588–593.
- [10] Sato H, Kasuya G, Ishikawa H, et al. Long-term clinical outcomes after 12-fractionated carbon-ion radiotherapy for localized prostate cancer [J]. Cancer Sci, 2021, 112 (9): 3598–3606.
- [11] Hiroshima Y, Ishikawa H, Iwai Y, et al. Safety and efficacy of carbon-ion radiotherapy for elderly patients with high-risk prostate cancer[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(16):4015.

关于假冒《肿瘤学杂志》编辑进行诈骗的声明

近期作者反馈告知:有个人或机构通过电子邮件和微信冒用《肿瘤学杂志》编辑身份,谎称需对在线文章进行数据抽查,作者的文章将有可能成为被抽查的对象,让作者尽快添加工作人员为微信好友,以此来进行诈骗活动。本刊对以上行为保留追究其法律责任的权利,并在此郑重声明:

(1)《肿瘤学杂志》不会以私人名义给作者发邮件、短信或者微信,所有主动添加作者微信的信息均属诈骗。

(2)本刊编辑部的电话是:0571-88122280 /88122281,请广大作者提高警惕,如发现冒用本刊名义非法征稿、以缴纳审稿费或版面费等理由进行钱财诈骗等行为,请及时先与本刊联系,或拨打报警电话及时举报,注意甄别,谨防上当!

(3)《肿瘤学杂志》采编系统的作者中心是投稿的唯一路径,仅在本刊官方网站(<http://www.chinaoncology.cn>)设有登录入口。本刊不接受其他方式的投稿,如打印稿投稿、E-mail信箱投稿、QQ投稿等,若以这些方式接收投稿均为假冒。

(4)所有投稿均需经过严格的同行评议、编辑加工后方可发表,本刊不存在所谓的“编辑部内部征稿”。如果有人以“编辑部内部人员”名义帮助作者发稿,并要求版面费汇至个人账户的,均为假冒。

(5)本刊的录用稿通知、版面费收取及其他通知邮件等,均通过《肿瘤学杂志》官方邮箱(zlxzz04@126.com)发出。如遇疑惑或不明事宜,请致电编辑部咨询或登录本刊采编系统给编辑留言。