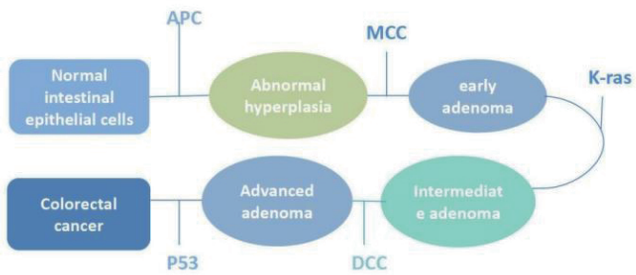

图5 结肠癌发生发展的分子模式图

然而，本研究中也存在一些局限性。本研究样本例数较少，尚需要在大队列中进行更多的临床病例研究，以验证血浆LASP-1对腺癌患者的诊断效率。其次，本研究未得出LASP-1与临床病例特征的相关性，这可能与样本量少及未纳入IV期患者有关。因此，为了能够将LASP-1作为腺癌早期诊断的可靠指标，仍需要对其进行多中心大样本的临床与基础研究，以确立LASP-1对腺癌的诊断效率。

参考文献

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[2] Hu Z, Ding J, Ma Z, et al. Quantitative evidence for early metastatic seeding in colorectal cancer[J]. Nat Genet, 2019. 51(7): 1113-1122.

[3] Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(5): 363-385.

[4] Li YD, Jiang XZ, Geng ZW, et al. Value of combined detection of serum CEA, AFP and CA19-9 in diagnosis of colorectal cancer[J].

[5] Medical & Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2015, 27(5): 53-55.

[6] Zhao L, Ding YQ. Impact of LASP-1 expression on proli-feration antumorigenesis of human colorectal cancer cell line SW480[J]. Chinese Journal of Pathology, 2010, 39(12): 830-834.

[7] Ryan KM, Phillips AC, Vousden KH. Regulation and function of the p53 tumor suppressor protein[J]. Curr Opin Cell Biol, 2001, 13: 332-337.

[8] 顾晋，汪建平，孙燕，等. 中国结直肠癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 中华临床医师杂志，2018，12(1)：3-23.

[9] Choong MK, Tsafnat G. Genetic and epigenetic biomarkers of colorectal cancer[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10(1): 9-15.

[10] Rasmussen L, Nielsen HJ, Christensen IJ. Early Detection and Recurrence of Colorectal Adenomas by Combination of Eight Cancer-Associated Biomarkers in Plasma[J]. Clin Exp Gastroenterol, 2020, 13: 273-284.

[11] Panaviene Z, Moncman CL. Linker region of nebulin family members plays an important role in targeting these molecules to cellular structures[J]. Cell Tissue Res, 2007, 327(2): 353-369.

[12] Fujita Y, Chokki T, Nishioka T, et al. The emergence of nebulin repeats and evolution of lasp family proteins[J]. Cytoskeleton (Hoboken), 2021, 78(9): 419-435.

[13] Zhou D, Yang L, Zheng L, et al. Exome capture sequencing of adenoma reveals genetic alterations in multiple cellular pathways at the early stage of colorectal tumorigenesis[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e53310.

[14] Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. N Engl J Med, 1988, 319(9): 525-532.

[15] Lin SH, Raju GS, Huff C, et al. The somatic mutation landscape of premalignant colorectal adenoma[J]. Gut, 2018, 67(7): 1299-1305.

[16] Wang B, Feng P, Xiao Z, et al. LIM and SH3 protein 1 (Lasp1) is a novel p53 transcriptional target involved in hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2009, 50(3): 528-537.

(收稿日期：2023-04-25)

广义等效均匀剂量生物优化法在食管癌调强计划的应用

葛佳林[1]，何瑞龙[2]，廖润超[1]，许士奇[1*]

(1.承德医学院生物医学工程系，河北承德 067000；2.承德医学院附属医院)

摘要： **目的** 探讨食管癌调强计划中广义等效均匀剂量生物优化法的应用。**方法** 选取承德医学院附属医院8

*通讯作者

例食管癌患者。每位患者使用三种方式进行运算，分别是对心脏和肺采用单目标物理优化法(PlanA)，多目标物理优化法(PlanB)以及广义等效均匀剂量生物优化法(PlanC)。脊髓及其外放的约束条件保持不变，对比3组计划的优劣。**结果** 在靶区和脊髓以及脊髓外扩剂量没有发生明显变化时，用广义等效均匀剂量生物优化法设计的计划在肺和心脏的大部分均值都下降，PlanA与PlanC对比显示，肺的V5、V10、V20、V30及Dmean均有差异且具有统计学意义(P<0.05)，心脏的V5、V10、V20及Dmean均有差异且具有统计学意义(P<0.05)。PlanB与PlanC对比显示，肺的V5、V10、V20、V30、V40及Dmean均有差异且具有统计学意义(P<0.05)，心脏的V5、V20及Dmean均有差异且具有统计学意义(P<0.05)。在剂量体积直方图(DVH)的显示中，在计划靶区(PTV)曲线没有明显变化且脊髓及脊髓外扩也没有明显变化的情况下，肺和心脏的曲线均有不同程度的左移。并且肺的正常组织并发症概率(NTCP)下降且具有统计学意义(P<0.05)。**结论** 采用广义等效均匀剂量生物优化法可以降低肺和心脏的照射剂量。广义等效剂量生物优化法要更优于多目标优化法和单目标优化法，可以更好的保护危及器官。

关键词： 广义等效均匀剂量生物优化法；食管癌；单目标优化法；多目标优化法
中图分类号： R735.1 **文献标志码：** A **文章编号：** 1004-6879(2024)01-0005-04

Application of Generalized Equivalent Uniform Dose Biological Optimization Method in Intensity-Modulated Planning of Esophageal Cancer

GE Jia-lin[1], HE Rui-long[2], LIAO Run-chao[1], XU Shi-qi[1*]

(1. Department of Biomedical Engineering, Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China;

2. The Affiliated Hospital of Chengde Medical University)

Abstract: **Objective** To explore the application of generalized equivalent uniform dose biological optimization method in intensity-modulated planning of esophageal cancer. **Methods** Eight patients with esophageal cancer were selected from the Affiliated Hospital of Chengde Medical University. Each patient used three methods for calculation: single objective physical optimization (planA), multi-objective physical optimization (PlanB) and generalized equivalent uniform dose biological optimization (PlanC) for heart and lung. The constraints of spinal cord and its external radiation remained unchanged, and the advantages and disadvantages of the three groups were compared. **Results** When there were no significant changes in the target area, spinal cord and spinal cord external expansion dose, most of the mean values of the plan designed by the generalized equivalent uniform dose biological optimization method decreased in the lung and heart. The comparison between PlanA and PlanC showed that V5, V10, V20, V30 and dmean of the lung, there were significant differences in V5, V10, V20 and dmean (P<0.05). The comparison between PlanB and PlanC showed that V5, V10, V20, V30, V40 and dmean of lung were statistically significant (P<0.05), while V5, V20 and dmean of heart were statistically significant (P<0.05). In the display of dose volume histograms (DVH), when there is no significant change in the planning target volume (PTV) curve and there is no significant change in the spinal cord and spinal cord expansion, the curves of lung and heart move to the left in varying degrees. The normal tissue complication probability (NTCP) of lung decreased and was statistically significant (P<0.05). **Conclusion** The radiation dose of lung and heart can be reduced by using the generalized equivalent uniform dose biological optimization method. Generalized equivalent dose biological optimization method is better than multi-objective optimization method and single objective optimization method, and can better protect endangered organs.

Key words: generalized equivalent uniform dose biological optimization method; thoracic tumor; single objective optimization method; multi objective optimization method

放射治疗是胸部恶性肿瘤综合治疗的重要组成部分[1]。对于食管癌患者的放射治疗来说，主要的危及器

官为肺、心脏以及脊髓，所以在保证靶区的剂量的同时如何保护这三种危及器官为重中之重。目前物理师使用的设计方法大部分为物理优化法，其中包括多目标优化方法和单目标优化方法。多目标优化方法相比较于单目标优化方法，可通过限制更多的剂量点给计划带来更好的结果，但是依然不能对整体进行调控[2]。而广义等效剂量的生物优化法，考虑了肿瘤靶区以及危及器官内不均匀照射的生物效应以及所有体素的影响，在一定程度上弥补了物理优化法的局限性[3]。运用广义等效均匀剂量生物优化法可以生成一个更好的计划方案结果，从而更好的保护危及器官。

1 材料与方法

1.1 gEUD的概念

等效均匀剂量(e-quivalent uniform dose，EUD)的概念是Niemierko[4]在1997年提出的一种新的剂量计算方式。这个方法在相同的总时间内，以相同的数量的馏分存在独特的均匀剂量分布，从而产生相同的放射生物学效应，它的均匀性是其重要特征。在1999年，Niemierko[5]又将EUD的概念扩大应用到正常组织，定义为gEUD，表达为以下公式[6-8]：

$$gEUD = \left(\sum_i ViDi^{\,a} \right)^{1/a}$$

其中，Di是第i个体元的剂量 vi 受到剂量照射的器官体积份额，α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α与LKB NTCP模型[9]中参数n的关系为“α=1/n”[6-8]。

1.2 病例的选择和设计

选取从2021年1月~2021年12月承德医学院附属医院用pinnacle系统做的8例食管癌患者。8例患者均已由医生勾画好临床靶区和危及器官，物理师对靶区按照临床剂量要求进行静态调强的计划设计。对计划靶区(planning target volume，PTV)的min dose、max dose、min dvh和uniform dose进行限量，对脊髓的max dose进行限量，对脊髓外扩的max dose进行剂量限定。

1.3 优化方法

1.3.1 *单目标物理优化法* 单目标优化法对于危及器官只设立一个剂量限定，本课题中只对肺的V20进行剂量限定，对心脏的V30进行剂量限定。其他的条件采用统一格式。

1.3.2 *多目标物理优化法* 多目标优化法对于危及器官采取多个剂量条件限定，本课题对肺的V20、V10和V5进行剂量限定，对心脏的V30和V40进行剂量限定。其中肺的V20与心脏的V30与单目标物理优化法数值一样，其他器官均与单目标优化限定数值和格式一致。

1.3.3 *广义等效均匀剂量生物优化法* 广义等效均匀剂量生物优化法在pinnacle显示为对器官的EUD进行限定并且不同的器官采取不同的gEUD数值。本课题对肺的max EUD进行限定，gEUD选取值为0.5，剂量统一选取参考值减100进行限定，心脏与肺相同但gEUD选取值为1。其他器官均与单目标优化限定数值和格式一致。

1.4 比较的指标

对靶区适形度指数(conformity index，CI)和剂量均匀性指数(heterogeneity，HI)进行比较。对危及器官脊髓以及脊髓外扩的Dmax进行统计比较，对危及器官肺和心脏的V5、V10、V20、V30、V40和Dmean，还有剂量体积直方图(dose-volume histograms，DVH)和危及器官并发症概率曲线图进行比较。

1.5 统计学方法

采用SPSS 26.0[10]分析数据，计量资料用均数±标准差表示，采用配对*t*检验，得到*P*值。*P*<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 图像对比结果

图1可以很明显的看出，在PTV曲线几乎重合的情况下，其他曲线中实线整体向左、向下移动，可见广义等效剂量的生物优化法会可以是剂量变得更低，从而更好的保护心脏和肺。而图中的PTV的剂量并未发生明显变化且脊髓的剂量也有下降的趋势，可见在保护心脏和肺的情况下依旧保持了很好的肿瘤控制率。

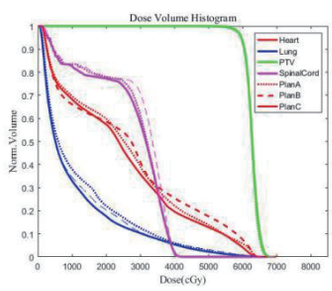

图1 患者的DVH对比结果

点状线对应单目标物理优化法(PlanA)；虚线对应多目标物理

优化法(PlanB)；实线对应广义等效均匀剂量生物优化法(PlanC)；红色线表示心脏的剂量曲线；蓝色线表示肺的剂量曲线；粉色线表示脊髓的剂量曲线；绿色线表示PTV的剂量曲线

2.2 食管癌患者的数据统计和分析

表1显示食管癌靶区的CI和HI，配对t检验结果表明，三种均无统计学差异(P>0.05)，可见三种计划对靶区的剂量并未产生影响。

表1 食管癌靶区剂量学比较($\bar{x}\pm s$)

PTV	PlanA	PlanB	PlanC	$P_{A,C}$	$P_{B,C}$
CI	0.71±0.09	0.69±0.10	0.69±0.09	0.183	0.860
HI	0.12±0.04	0.13±0.03	0.13±0.03	0.120	0.235

表2显示食管癌患者的脊髓和脊髓外扩的数值比较分析，可见脊髓和脊髓外扩是相似的，均不具备统计学意义(P>0.05)。可见三种计划对脊髓和脊髓外扩的影响不大。

表2 食管癌脊髓及脊髓外扩的剂量学比较($\bar{x}\pm s$)

PTV	PlanA	PlanB	PlanC	$P_{A,C}$	$P_{B,C}$
SpinalCord	4076.20±171.04	4105.96±187.12	4168.02±157.10	0.062	0.167
Cordpro	4755.93±429.00	4830.08±411.93	4906.50±434.81	0.052	0.154

表3为心脏和肺的V5、V10、V20、V30、V40及Dmean数据，通过PlanA与PlanC对比显示，肺的V5、V10、V20、V30及Dmean均有差异且具有统计学意义(P<0.05)，心脏的V5、V10、V20及Dmean均有差异且具有统计学意义(P<0.05)；PlanB与PlanC对比显示，肺的V5、V10、V20、V30、V40及Dmean，均有差异且具有统计学意义(P<0.05)，心脏的V5、V20及Dmean均有差异且具有统计学意义(P<0.05)。进一步证明广义等效均匀剂量生物优化法可以更好的保护肺和心脏。

表3 食管癌的危及器官剂量学比较($\bar{x}\pm s$)

OAR		PlanA	PlanB	PlanC	$P_{A,C}$	$P_{B,C}$
Lung	V5(%)	40.47±14.00	38.68±13.38	35.16±13.98	0.001	0.009
	V10(%)	26.99±10.64	25.50±10.18	22.53±9.85	0.000	0.000
	V20(%)	15.47±6.50	15.07±6.28	12.83±5.48	0.000	0.000
	V30(%)	9.06±4.59	8.68±4.32	7.68±3.78	0.011	0.036
	V40(%)	5.09±3.40	4.93±3.16	4.37±2.65	0.055	0.038
	Dmean(cGy)	926.11	895.10	802.31	0.000	0.001
Heart	V5(%)	65.20±32.64	64.40±31.90	61.72±31.96	0.008	0.036
	V10(%)	59.30±32.89	57.42±31.70	54.29±31.36	0.014	0.058
	V20(%)	49.19±29.75	47.56±29.35	41.79±25.59	0.007	0.014
	V30(%)	27.35±15.89	28.84±17.12	29.28±18.23	0.203	0.730
	V40(%)	14.49±8.48	14.70±8.90	16.54±11.07	0.186	0.316
	Dmean	1985.61	1967.75	1887.96	0.000	0.002

2.3 肺和心脏的正常组织并发症概率(normal tissue complication probability，NTCP)

表4统计了8例患者的肺和心脏的正常组织并发症概率数值，运用pinnacle自带的计算工具，计算出肺和心脏的NTCP。由于计划设定时对于肺和心脏的限制条件比较严格，在所需处方剂量的条件下，肺和心脏的NTCP值基本上都是0，但是随着处方剂量的提升，都出现了上升的趋势，所以将处方剂量提升一倍，可以更加明显的显示出计划的差距。由表4可知，肺的平均NTCP减小了一半，并且具有统计学意义(P<0.05)，但心脏的NTCP的值基本上没什么变化，可见广义等效剂量的生物优化法可以更好的保护肺。

表4 肺和心脏NTCP的比较($\bar{x}\pm s$)

	PlanA	PlanB	PlanC	$P_{B,C}$	$P_{A,C}$
Lung_NTCP	0.27±0.22	0.24±0.20	0.12±0.13	0.012	0.012
Heart_NTCP	0.66±0.41	0.66±0.42	0.66±0.43	0.556	0.678

利用pinnacle自带的计算工具，我们也计算了$P+$(Thecomplication-free cure)值，$P+$的计算公式：

$$P+=\max\left(TCP-NTCP;0\right)$$

在这个表达式中，TCP和NTCP的减去是不相一致的，因为这些概率指数与放射肿瘤学治疗的不同随机过程和不同的随机变量有关[11]，在2019年Lu等[12]的研究提到，$P+$ =无并发症肿瘤控制率(uncomplicated tumor control probability，UTCP)，UTCP和$P+$可以表示在肿瘤控制率和并发症发生概率之间的关系并会给予一个综合考虑数据，可以表达计划的优劣度。$P+$值右移动可以给与医生参考，给予更好治疗剂量的可能。

通过8例食管癌患者的数据分析可知，广义等效均匀剂量生物优化法要更优于多目标物理优化法和单目标物理优化发，在可以保证靶区剂量没有明显变化的同时可以更好的保护危及器官。

3 讨论

生物剂量学一直是放射治疗的重要科学，由于人体的不同或详细到每个器官对于放射线的敏感度不同，我们在治疗患者的同时考虑生物效应变得尤为重要。对于计划系统而言，计算机只是在通过我们的指令去行动，我们怎么去限定，它就用算法去努力达到我们制定的标准。

但是，有些剂量无法达到完美，我们在保证靶区的控制率时总是很难保护危及器官，在保护好危及器官的同时无法保证靶区的控制率，我们只能去更加接近那个完美的目标即完美的剂量形成，所以人们发明了很多种机器、算法以及辅助装置来帮助达到更好的治疗效果。本课题主要就对于剂量的设定方法即广义等效均匀剂量生物优化法对于食管癌患者的数据统计分析，给予物理师一种新的思路，以便更好的优化计划目标。

2014年，商海焦等人[2]研究了多目标优化方法在鼻炎癌临床中的剂量学研究，对比了单目标优化法和多目标优化法的差别，证明了多目标优化法在保证PTV达到临床要求的同时，可以很好的降低危及器官的剂量，从而更好的保护危及器官，并且降低了子野个数和总机器跳数，执行率也有提升。2018年，左宇浩等人[3]研究了广义等效均匀剂量优化法下的直肠癌计划在固定野和容积旋转调强放疗中的比较，将广义等效均匀剂量优化法应用在直肠癌的治疗之中。在2021年，何赟等人[13]把广义等效均匀剂量优化法作用在左侧乳腺癌的调强放疗中，得出广义等效均匀剂量相对于传统物理限定可降低危及器官的剂量，并保证了靶区的剂量。2015年，戴相昆等人[14]将广义等效均匀剂量优化法作用在宫颈癌的调强放疗中，也得出了广义等效均匀剂量法的更优性。

通过上述研究，我们认为在治疗食管癌患者时，使用广义等效均匀剂量生物优化法设计计划可以更好的限制危及器官的剂量，在保证靶区剂量不发生明显的变化的同时将剂量曲线向下、向左移动。在TCP不变的情况下，使NTCP曲线向右移动，*P*+值也向右移动。给予物理师一种新的方法，在设计计划的时候可以使用广义等效均匀剂量优化法，可以让计划更优、更好的保护危及器官。

参考文献

[1] 杜子欧，鄂明艳. 胸部放疗所致心脏疾病研究进展[J]. 现代肿瘤医学，2021，29(22)：4055-4059.

[2] 商海焦，罗汉文，梁志文，等. 多目标优化方法在鼻咽癌临床中的剂量学研究[J]. 中国医学物理学杂志，2014，31(2)：4744-4747.

[3] 左宇浩，杨振，周剑良，等. 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[J]. 中国医学物理学杂志，2018，35(2)：171-175.

[4] Niemierko A. Reporting and analyzing dose distribution: a conceptof equivalent uniform dose[J]. Med Phys, 1997, 24(1): 103-l10.

[5] Niemierko A. A generalized concept of equivalent uniform dose (EUD) [J]. Med Phys, 1999, 26: 1100.

[6] Wu Q, 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.

[7] Choi B, Deasy JO. The generalized concept of equivalent uniform dose function as a basis for intensity modulated treatment planning[J]. Phys Med Biol, 2002, 47: 3579-3589.

[8] 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.

[9] 黄华忠，李小会，万文俊，等. LKB NTCP模型对食管癌调强放疗所致放射性肺损伤的预测价值[J]. 临床肿瘤学杂志，2020，25(5)：446-450.

[10] 赵云. 两独立总体T检验的SPSS实现[J]. 统计与决策，2021，37(20)：44-47.

[11] Frometa-Castillo T, Pyakuryal A, Wals-Zurita A, et al. Proposals of models for new formulations of the current complication-free cure (P+) and uncomplicated tumor control probability (UTCP) concepts, and total normal tissue complication probability of late complications[J]. Int J Radiat Biol, 2020, 96(7): 847-850.

[12] Lu JY, Lin PX, Huang BT. Calculating the individualized fraction regime in stereotactic body radiotherapy for non-small cell lung cancer based on uncomplicated tumor control probability function[J]. Radiation Oncology, 2019, 14(1): 1-9.

[13] 何赟，郭亚，王亚利，等. 广义等效均匀剂量优化法在左侧乳腺癌调强放疗中的剂量学研究[J]. 现代肿瘤医学，2021，29(21)：3825-3829.

[14] 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.

（收稿日期：2023-01-07）