

基于放射治疗计划系统的二重癌风险预测分析

金雏凤^{1,3} 刘 慧^{2,3} 郑华庆^{2,3} 程梦云^{2,3}
李 贵^{2,3} 孙光耀^{1,3} 吴宜灿^{1,2,3} FDS 团队

1(中国科学技术大学核科学技术学院 合肥 230027)

2(中国科学院等离子体物理研究所 合肥 230031)

3(安徽省精确放疗工程技术研究中心 合肥 230031)

摘要 放疗引发二重癌,已成为威胁癌症患者生存质量的重要因素。本文对临床放疗引发的二重癌进行风险预测分析,并对基于二重癌风险预测的计划评估方式展开了探索性研究。选择临床胰腺癌病例,使用FDS团队自主研发的精确放射治疗软件系统(Accurate/Advanced Radiotherapy System, ARTS)设计两个调强放疗计划,并对正常组织各重要器官的二重癌风险进行了预测,并以此对两种计划进行了评估。结果表明,该病人在接受放射治疗后,最有可能发生二重癌的是肾癌和胆囊癌(Plan 01: 肾 5.35%, 胆囊 3.10%; Plan 02: 肾 4.52%, 胆囊 4.57%);二重癌分析结果表明:在满足临床剂量分布要求的前提下,Plan 02 更为合理。本文建立了一种通过临床放疗计划系统预测二重癌风险的方法,并通过比较二重癌风险进行了临床放疗计划的评估分析。

关键词 二重癌, 风险预测, 放射治疗, 计划评估, ARTS

中图分类号 R730.55

放射治疗是常用而有效的治疗恶性肿瘤手段,但射线杀灭肿瘤细胞的同时也会损伤正常组织或器官,放疗常见副作用为患者出现脱发、口干、纤维化等,最为严重的莫过于产生新的癌症——二重癌,又称第二原发癌(Second Primary Cancer)^[1,2]。

二重癌发生的潜伏期较长,联合国科学效应委员会(UNSCEAR)1986 年报告推荐的辐射诱发肿瘤潜伏期平均时间为 20~30 年,白血病的潜伏期至少 2 年,其多发位置为射野内或射野边缘区域^[2]。随着放疗技术的进步,较长生存期患者的二重癌风险也就更大,特别是儿童患者^[3,4],其生存期较长,但辐射敏感性更强。二重癌风险通常成为制约患者生存质量的重要因素。因此,在制定放疗计划时,准确预测放疗计划将导致的被照射病例的体内剂量分布及其二重癌风险,具有重要意义。

本文用精确放射治疗软件系统(Accurate/Advanced Radiotherapy System, ARTS)^[5]制定放疗计划,模拟计算病人的体内剂量分布,并由此推导各重要器官的二重癌概率,以辅助评估、优化放疗计划方案。

1 材料和方法

1.1 放射治疗软件

目前,人体组织剂量分布计算方法可分为半经验解析法和蒙特卡罗(M-C)法,解析法计算时间较短,然而精度不高;M-C 法的精确度较好,但较费时。ARTS^[5,6]采用了精确快速的蒙特卡罗有限笔束剂量计算方法。其考虑人体的不同解剖结构和组织不均匀程度,兼顾临床剂量计算时间与精度的双重要求^[6-8]。

1.2 实验病例

本文采用的病例是一名男性胰腺癌患者,共有 CT 诊断片 62 张,在 ARTS 中读入病人 CT 片,勾画出靶区并制定该病例的照射计划。本文研究受辐照正常组织或器官的二重癌发生风险,因此除勾画靶区外,同时勾画了正常组织或器官,胰腺部位 PTV(Plan Target Volume, 治疗靶区)比 GTV (Gross Target Volume, 勾画靶区)外扩 3 mm。放疗加速器为 AECL Therac-20, 18 MV 光子照射,采用调强放射治疗计划,共设置 5 个照射野,处方总剂量为 4800 cGy, 分次照射剂量 200 cGy, 分 24 次照射完毕。

通过限定正常组织器官受照上限，进行系统逆向优化^[9,10]，得出两个较好的治疗计划 plan01 与 plan02(射野的权重有所不同，其余参数一致)。

1.3 二重癌风险评估方法

研究二重癌的方法主要有两种，一是用人体体模模拟放疗照射，测出模体所接受的当量剂量^[11,12]，再乘以 NCRP(National Council on Radiation Protection&Measurements)、ICRP(International Commission on Radiological Protection)等报告推荐的辐射致癌风险系数得出。此法所得剂量较为精确，但不能代表真实人体，且成本高，操作费时。另一种方法是在放疗中测量病人体表的照射剂量，推算二重癌的风险^[4,13,14]，此法仅反映体表剂量，体内剂量无法得知。在临床放疗中，通过计划系统制订照射计划后，就能即时预测出该患者得二重癌的风险，可对治疗计划的优化给予指导。目前尚无此类研究报道。本文基于一胰腺癌病例，依据 NCRP116(13)报告中的风险系数，通过放射治疗软件 ARTS 软件

对该病人给出的剂量分布，推导各器官的二重癌风险，并以此对两个放疗计划进行评估。

2 结果

2.1 二重癌风险预测

使用 ARTS 计算两计划中受照正常器官或组织以及 GTV 和 PTV 的平均剂量(D_{GTV} 和 D_{PTV})，机器配置为 Compute: Lenovo M8000T, Intel (R) Core (IM) 2 Quad CPU Q9550@2.83GHz, 3.5GB，计算耗时 20 秒。结合 NCRP116 (13)中推荐的统计水平上各器官辐射致癌的风险系数 (Lifetime probabilities of developing fatal secondary malignancies by organ site)^[15]，得出两计划中正常组织或器官的二重癌风险，结果见表 1。该病人治疗后产生二重癌风险最高的器官为右肾和胆囊，需在今后的生存期内格外注意。得知患者的二重癌风险可对特定癌症的进行早期筛检，做到癌症临床治疗的早发现、早诊断、早治疗。

表 1 射野内器官或组织受量和二重癌风险概率(cGy)
Table 1 Dose to the organ or tissue in field size (cGy)

ID	器官或组织 Organs and tissue	计划 01	计划 02	风险系数 ($10^{-2}Sv^{-1}$) Risk coefficients	二重癌风险概率 Secondary cancer risk (%)	
		Plan 01	Plan 02		Plan 01	Plan 02
1	胆囊 Gall-bladder	620.70	913.95	0.50	3.10	4.57
2	右肾 Right kidney	1070.10	904.83	0.50	5.35	4.52
3	骨髓 Bone marrow	194.52	249.15	0.50	0.97	1.25
4	肝 Liver	178.18	186.66	0.15	0.27	0.28
5	脾 Spleen	120.96	264.83	0.50	0.61	1.32
6	右肺 Right lung	14.38	14.27	0.85	0.12	0.12
7	左肺 Left lung	9.41	9.39	0.85	0.08	0.08
8	心脏 Heart	14.11	12.24	0.50	0.07	0.06
9	皮肤 Skin	319.32	312.34	0.02	0.06	0.06
10	胃 Stomach	68.36	76.91	1.10	0.75	0.84

$D_{GTV-P01}=4314.99$ cGy, $D_{PTV-P01}=4302.29$ cGy; $D_{GTV-P02}=4296.44$ cGy, $D_{PTV-P02}=4284.67$ cGy

2.2 基于二重癌风险预测的计划评估

ARTS 可快速算出患者体内的剂量分布，其剂量计算的精确性已被大量实验验证：均匀水模的剂量计算误差小于 0.5%，复杂人体的剂量计算误差小于 3%^[5-8,15-19]。从两计划的剂量体积直方图(Dose Volume Histogram, DVH)来看(图 1)，两计划中病灶区域及危及器官的剂量均满足临床治疗要求(99%靶区体积的剂量大于 95%的处方剂量，10%靶区体积的剂量小于靶区体积的 20%)，GTV、PTV 部位剂量趋于一致，从传统的计划评估角度来看，无法

直接判断两者计划的优劣，本文则尝试从二重癌的风险角度为临床上提供一种计划评估方式，二重癌风险预测系数取自 NCRP116(13)报告^[20]。

3 讨论

放射治疗中引发的二重癌已成为威胁人类健康的不利因素之一，据报道，美国新检查出癌症中的 6%—10%为放疗引发的二重癌^[21,22]。《中国癌症预防与控制规划纲要 2004—2010》提出：癌症的早期发现、诊断及治疗是降低死亡率、提高生存率的主要

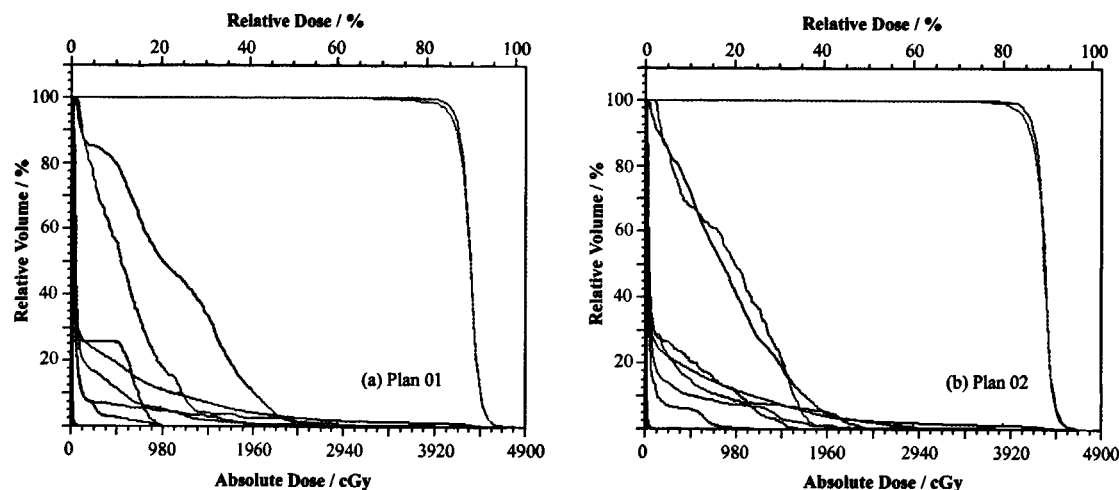


图 1 胰腺癌病例剂量体积直方图 (最右边的曲线为靶区的剂量分布)
Fig.1 Dose volume histogram (DVH) of pancreatic cancer case.

策略之一。因此,了解到病人放射治疗的患二重癌的风险,可有针对性地进行癌症筛查,做到三早原则,将二重癌给人们带来的威胁降到最低。从表 1 可知 Plan 02 的肾二重癌风险为 4.52%, Plan 01 则为 5.35%; Plan 01 的胆囊二重癌风险为 3.10%, Plan 02 则为 4.57%; Plan 02 的脾二重癌风险为 1.32, Plan 01 则为 0.61 由于脾癌极为罕见^[23],此处可不考虑脾的二重癌风险。肾脏肿瘤在泌尿男性生殖系肿瘤发病率为第二位。肾癌的发病率约占成人全身恶性肿瘤的 2%~3%,北京市 1985~1987 年平均标化发病率为男 3.66/10 万,女 1.56/10 万,且发病率有上升趋势^[24]。胆囊癌是常见的胆道系统恶性肿瘤,占消化道肿瘤第 5~6 位。江苏省 1974~1993 年回顾统计分析,胆囊癌占恶性肿瘤发现率的 1.73%。马鞍山市 1995~1996 年流行病学资料显示胆囊癌的标化发病率为 1.46/10 万^[25]。可见,肾癌的发病率要高于胆囊癌。对于本例病人,从二重癌风险预测角度,Plan 02 优于 Plan 01: Plan 02 降低了病人最高的二重癌风险,且降低了发病率较高的肾脏部位的二重癌风险。

在临床癌症的放射治疗中,医生借助于放疗计划系统(Treatment Planning System, TPS)制定放疗计划,使照射能量尽可能地集中在靶区,周围正常的组织和器官受到尽可能少的照射。目前,评估一个计划的优劣主要是看物理剂量的分布状况,如 DVH 图,而基于生物学效应的评估方法则较少使用。目前计划系统中包含的生物方面的计划评估是放疗并发症概率(Normal Tissue Complication Probability, NTCP),若通过放疗计划得出患者所患二重癌的风险,就能帮助医生优化治疗计划,也可做到癌症的

早发现,早诊断,早治疗,将二重癌的威胁降到最低^[26,27]。Gilbert 等^[28]对霍奇金病人治疗中产生的肺癌进行了统计分析,发现发生肺癌的概率高达 15%,Hall 等^[29]预测前列腺患者接受放疗后各器官产生二重癌的平均风险为 3.0%。从本计划的预测的最高风险为 5.35%,相比于临床统计的二重癌风险以及模拟预测的风险值,还是可以接受的。

预测结果表明该胰腺癌病人接受放射治疗后,出现二重癌风险最高的器官为胆囊和骨髓,其次为肾脏和肝脏。这可帮助病人了解这样一种风险,降低放疗带来的潜在危害。然而, NCRP 报告提供的二重癌风险系数系基于大范围人群的统计结果,对于某一病人,其只能作为一种计划评估的参考。

4 结束语

本文建立了通过计划系统预测癌症患者二重癌风险的方法,用 FDS 团队自主研发的 ARTS 分析了胰腺癌的调强放射照射中的剂量分布,并以 NCRP 推荐的致癌风险概率推导出射野内正常组织或器官发生二重癌的风险。同时,提出了以二重癌风险分析来辅助评估放疗计划方案的新型计划评估方式。基于真实病例的计划评估实践表明,该二重癌风险预测方法理论合理、计算快捷,二重癌风险分析方法是常规放疗计划评估方式的有效补充。关于如何将二重癌风险预测功能整合进 ARTS 系统,并实现基于二重癌风险预测有效辅助物理师进行计划评估的研究工作正在进行中。

参考文献

- 1 庄永志, 王俊杰. 辐射诱发的二重癌. 国外医学·放射医学核医学分册[J]. 2002, 26: 137-140
ZHUANG Yongzhi, WANG Junjie. Radiation-induced secondary cancer[J]. International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine, 2002, 26: 137-140
- 2 周卫兵, 冯炎. 放疗的致癌作用[J]. 中华放射肿瘤学杂志. 2005, 14: 370-372
ZHOU Weibing, FENG Yan. Carcinogenic effects of radiation[J]. Journal of Radiation Oncology, 2005, 14: 370-372
- 3 Nadia H, Marie C, Akhtar S, *et al.* Role of radiotherapy and chemotherapy in the risk of secondary leukaemia after a solid tumour in childhood[J]. European Journal of Cancer. 2006, 42: 2757-2764
- 4 Shamurailatpam D. Estimation of risk of radiation-induced carcinogenesis in adolescents with nasopharyngeal cancer treated using sliding window IMRT[J]. Radiotherapy and Oncology. 2008, 86: 177-181
- 5 Yi-Can W, Gang S, Rui-Feng, *et al.* Development of accurate/advanced radiotherapy treatment planning and quality assurance system (ARTS) [J]. Chinese Physics C (HEP&NP). 2008, 32: 177-182
- 6 Hui L, Yi-Can W, Yi-Xue C. A finite size pencil beam for IMRT dose optimization—a simpler analytical function for the finite size pencil beam kernel[J]. Physics in Medicine and Biology. 2006, 51: 13-15
- 7 陈朝斌, 黄群英, 吴宜灿 等. 蒙特卡罗方法在放疗计划中的应用[J]. 核技术. 2006, 29: 22-28
CHEN Zhaobin, HUANG Qunying, WU Yican, *et al.* Monte Carlo method in radiotherapy applications[J]. Nucl Tech, 2006, 29: 22-28
- 8 林辉, 宋钢, 赵攀. 蒙特卡罗程序 MCNP、EGSnrc、DPM 剂量计算比较研究[J]. 中华放射医学与防护杂志. 2007, 27: 473-476
LIN Hui, SONG Gang, ZHAO Pan. Monte Carlo code MCNP, EGSnrc, DPM comparative study of dose calculation[J]. Journal of Radiation Medicine and Protection, 2007, 27: 473-476
- 9 Ruifen Cao, Guoli Li, and Yican Wu. A Self-adaptive Evolutionary Algorithm for Multi-objective Optimization [C]. Advanced intelligent computing theories and applications, proceedings. 2007, 4682: 553-564
- 10 曹瑞芬, 李国丽, 宋钢 等. 用于逆向放疗计划多目标优化的改进快速非支配排序算 ANSGA-II[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2007, 27: 467-470
CAO Ruifen, LI Guoli, SONG Gang, *et al.* Used to reverse multi-objective optimization of radiotherapy to improve fast non-dominated sorting count ANSGA-II[J]. Journal of Radiation Medicine and Protection, 2007, 27: 467-470
- 11 M.Mazonaki. Risk estimation of radiation-induced thyroid cancer from treatment of brain tumors in adults and children[J]. International Journal of Oncology. 2003, 22: 221-225
- 12 Stephen F, Mohammad S, David S, *et al.* The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy[J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2005, 62: 1195-1203
- 13 Dirk V, Filip V. Risk assessment of radiation-induced malignancies based on whole-body equivalent dose estimates for IMRT treatment in the head and neck region[J]. Radiotherapy and Oncology, 1999, 53: 199-203
- 14 Wolfgang D, Thomas H. Second primary tumors after radiotherapy for malignancies[J]. Strahlenther Onkol, 2002, 178: 357-362.
- 15 吴宜灿, 李国丽, 陶声祥 等. 精确放射治疗系统 ARTS 的研究与发展[J]. 中国医学物理学杂志, 2005, 22: 683-690
WU Yican, LI Guoli, TAO Shengxiang, *et al.* Precision radiotherapy systems ARTS research and development[J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2005, 22: 683-690
- 16 宋钢, 林辉, 赵攀 等. 剂量计算中解析组织非均匀性修正方法的比较研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2007, 27: 470-472
SONG Gang, LIN Hui, ZHAO climbing, *et al.* Dose calculation resolution organizations, non-uniformity correction method comparison studies[J]. Journal of Radiation Medicine and Protection, 2007, 27: 470-472
- 17 Gui L, Hui L, Ai-Dong W, *et al.* Realization and comparison of several regression algorithms for electron energy spectrum reconstruction[J]. Chin Phys Lett. 2008, 25: 2710-2713
- 18 Huaqing ZHENG, Gang SONG, Gui LI, *et al.* Influence of transition region's thickness on calculated time and precision in regional Monte Carlo dose calculation[J]. Chinese Sciencepaper online, April. 2009
- 19 郑华庆, 宋钢, 李贵 等. 一种解析蒙特卡罗剂量计算方法[P]. 专利申请号: 200910116115.6
ZHENG Huaqing, SONG Gang, LI Gui, *et al.* An analytical Monte Carlo dose calculation method[P]. Patent application number: 200910116115.6

- 20 National Council on Radiation Protection and Measurements, Limitation of Exposure to Ionizing Radiation. NCRP Report No.116[R] (National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD).
- 21 Uwe S, Antony L, Beate T. Second cancers in children treated with modern radiotherapy techniques[J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2008, **89**: 135–140
- 22 Eric J. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers[J]. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 2006, **65**: 1–7
- 23 张艺军, 李亚南, 陈晓清 等. 脾脏原发类癌 1 例[J]. *世界华人消化杂志*, 2005, **13**: 2634–2635
ZHANG Yijun, LI Yanan, CHEN Xiaoqing, *et al.* Spleen of primary carcinoid tumor in one case[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2005, **13**: 2634–2635
- 24 顾方六. 肾肿瘤的流行病学和病因学[J]. *中华泌尿外科杂志*, 1999, **20**: 182–187
GU Fangliu. Renal cancer epidemiology and etiology. *Journal of Urology*[J], 1999, **20**: 182–187
- 25 石景森, 任予. 中国原发性胆囊癌的流行病学特点[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2003, **10**: 583–584
DAN Jingsen, REN Yu. The Chinese characteristics of the epidemiology of gallbladder cancer[J]. *Department of General Surgery*, 2003, **10**: 583–584
- 26 Xu X, Bednarz B, Paganetti H. A review of dosimetry studies on external beam radiation treatment with respect to second cancer induction[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2008, **53**: 193–241
- 27 陈运贤, 钟雪云. 第二次原发性肿瘤的发生与预防[J]. *肿瘤研究与临床*, 2001, **13**: 5–7
CHEN Yunxian, ZHONG Xueyun. The occurrence of second primary tumors and prevention[J]. *Research and Clinical Oncology*, 2001, **13**: 5–7
- 28 Gilbert E.S., M.Stovall, M.Gospodarowicz, *et al.* Lung cancer after treatment for Hodgkin's Disease: focus on radiation effects[J]. *Radiation Research*, 2003, **159**: 161–173
- 29 Hall EJ, Wu C. Radiation-induced second cancers: The impact of 3D-CRT and IMRT[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, **56**: 83–88

Estimation of second primary cancers risk based on the treatment planning system

JIN Chufeng^{1,3} LIU Hui^{2,3} ZHENG Huaqing^{2,3} CHENG Mengyun^{2,3}
LI Gui^{2,3} SUN Guangyao^{1,3} WU Yican^{1,2,3} FDS Team

¹(School of Nuclear Science and Technology, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China)

²(Institute of Plasma Physics, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, China)

³(Engineering Technology Research Center of Accurate Radiotherapy of Anhui Province, Hefei 230031, China)

Abstract Estimates of second primary cancers risk after radiotherapy has become increasingly important for comparative treatment planning. A new method based on the treatment planning system to estimate the risk of second primary cancers was introduced in this paper. Using the Advanced/Accurate Radiotherapy Treatment System (ARTS), a treatment planning system developed by the FDS team, the risk of second primary cancer was estimated over two treatment plans for a patient with pancreatic cancer. Based on the second primary cancer risk, the two plans were compared. It was found that, kidney and gall-bladder had higher risk to develop second primary cancer. A better plan was chosen by the analysis of second primary cancer risk. The results showed that this risk estimation method we developed could be used to evaluate treatment plans.

Key words Second primary cancer, Risk prediction, Radiotherapy, Plan evaluation, ARTS

CLC R730.55