

放疗专题

• 临床研究 •

质子治疗肿瘤研究的可视化分析*

廖亦然, 田金徽, 张秋宁, 邵丽华, 杨震, 王小虎[△]

730000 兰州, 兰州大学第一临床医学院(廖亦然、邵丽华); 730000 兰州, 兰州大学循证医学中心(田金徽); 730000 兰州, 甘肃省肿瘤医院(张秋宁、王小虎); 730000 兰州, 兰州大学基础医学院(杨震)

[摘要] 目的: 利用可视化方法揭示质子治疗肿瘤的研究现状与热点。方法: 检索 PubMed、EMBASE 数据库, 纳入质子治疗肿瘤相关文献, 运用 BICOMS-2 分析软件对文献资料进行提取和整理, 并利用 NetDraw 和 gCLUTO 绘制网络关系图和进行聚类分析。结果: 以质子治疗肿瘤为主题的文献共 6 644 篇, 最终纳入刊载在 771 种期刊上含有 2 687 个关键词的文献 4 257 篇, 来自于 70 个国家 1 820 个单位的 10 375 名作者。1972~2018 年, 文献量以美国、日本、德国居多, 总体呈阶梯式上升, 以 2006 年、2012 年波动最大。对主要关键词进行聚类分析显示, 研究涉及三大主题: 1. 质子治疗前列腺癌、非小细胞肺癌、儿童肿瘤及肝癌等肿瘤治疗的研究及其剂量分布、放射生物效应、放射损伤的研究; 2. 质子治疗脊索瘤、颅底肿瘤、软骨肉瘤的研究; 3. 质子治疗肿瘤相关设备、程序、运算法则的研究。结论: 开展质子治疗肿瘤研究的国家、单位、作者众多, 但以美国、日本、德国为主导。其研究主题主要涉及质子的相关设备程序、质子的放射物理特性及放射生物效应、质子治疗各类肿瘤及放射损伤等研究。

[关键词] 质子治疗; 肿瘤; 可视化分析

[中图分类号] R730.55 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.01.008

引文格式: Liao YR, Tian JH, Zhang QN, et al. Visualization analysis of proton therapy for tumors[J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(1): 54-60. [廖亦然, 田金徽, 张秋宁, 等. 质子治疗肿瘤研究的可视化分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(1): 54-60.]

Visualization Analysis of Proton Therapy for Tumors

Liao Yiran, Tian Jinhui, Zhang Qiuning, Shao Lihua, Yang Zhen, Wang Xiaohu

The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China (Liao Yiran, Shao Lihua); Evidence Based Medicine Center of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China (Tian Jinhui); Gansu Provincial Cancer Hospital, Lanzhou 730000, Gansu, China (Zhang Qiuning, Wang Xiaohu); School of Basic Medical Science, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China (Yang Zhen)

Corresponding author: Wang Xiaohu, E-mail: xhwanggansu@163.com

This study was supported by National Nature Science Foundation of China (NO. 81160283, 81372419)

[Abstract] **Objective:** To reveal the current situation of proton therapy for tumors by visualization approach, and provide a reference for further research in this field. **Methods:** We searched the PubMed and EMBASE.com and included literature on proton therapies for tumors. Information including author, employer, country, publishing journal, publishing year, and keyword were extracted and sorted by BICOMS-2 software. NetDraw was used to draw social relation diagrams, and the cluster analysis of keywords was conducted by gCLUTO. **Results:** In total, 6,644 articles were obtained, and 4,257 articles were finally selected. Since 1972, 4,257 articles with 2,687 keywords written by 10,375 authors from 180 employers in 70 countries were published in 771 journals. From 1972 to 2018, the volume of literature, which rose in general, was dominated by the United States, Japan and Germany. It fluctuated substantially from 2006 to 2012. Cluster analysis of keywords showed

that the research involved three major topics: 1. Studies on proton therapy for prostate cancer, non-small cell lung cancer, children's tumors and hepatocellular carcinoma, and on their dose distribution, radiobiological effects and radiation damage; 2. Proton therapy for chordoma, skull base tumors and

[收稿日期] 2018-08-28 [修回日期] 2018-11-28

[基金项目] * 国家自然科学基金(编号:81160283,81372419)

[通讯作者] [△]王小虎, E-mail: xhwanggansu@163.com

chondrosarcoma; 3. Research on equipment, programs and algorithm for proton tumors. **Conclusion:** Research on proton therapy for tumors has been carried out by many authors, employers and countries, especially in the United States, Japan, Germany. The main research topics are related to proton related equipment and procedures, radiophysical properties and radiobiological effects of proton, various tumor treatments and radiation damage proton therapy by etc.

[Key words] Proton therapy; Tumor; Visualization Analysis

肿瘤放疗的基本原则在于增加肿瘤剂量的同时能更好保护正常组织,质子放疗作为目前最先进的放疗技术之一,能很好地体现这一原则^[1]。1946 年,哈佛大学的 Wilson^[2]最先提出质子具有应用于肿瘤放射治疗的潜力,从理论上介绍了质子如何治疗局部肿瘤。至 20 世纪 80 年代末,日本、瑞士、瑞典及英国研究者先后加入研究行列,现有美国、日本、德国、瑞士、俄罗斯、瑞典、中国等 26 个国家的研究中心开展了该领域研究^[3-4]。

迄今为止,许多学术期刊发表了质子治疗肿瘤的文献,随着研究的深入,也势必会有更多的文献被发表。然而,鲜有人尝试系统地分析这些文献数据特征或规律,因此全面分析该研究的现状十分必要。本文采用可视化方法对相关文献进行分析,用具体直观的图文揭示该领域的研究现状及热点,以期为进一步研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索 PubMed、EMBASE 数据库,所有数据均检索至 2018 年 5 月 17 日。PubMed 数据库检索式: ("ProtonTherapy" [Mesh]) OR (Proton Therapy [Title/Abstract]) OR Proton Therapies [Title/Abstract]) OR Proton Beam [Title/Abstract]) OR Proton Beam Therapy [Title/Abstract]) OR Proton Beam Therapies

[Title/Abstract]); EMBASE 数据库检索式: 'Proton Therapy'/expOR 'Proton Therapy':ab,tiOR 'Proton Therapies':ab,ti OR 'Proton Beam':ab,ti OR 'Proton Beam therapy':ab,ti OR 'Proton Beam Therapies':ab,ti。

1.2 文献处理

初检获得 6 644 篇文献。两位研究者独立阅读并排除会议摘要、资讯、新闻报道及重复的文献,并交叉核对,对有分歧而难以确定的文献,通过讨论或由第 3 位研究者决定。最终纳入有效文献 4 257 篇。

1.3 方法

运用 BICOMS-2 (Bibliographic Item Co-Occurrence Mining System, 书目共现分析系统) 软件^[5]对作者、作者单位、国家、期刊、年份、关键词信息进行分析,生成共现矩阵;采用 UCINET 中的 NetDraw 软件处理作者、作者单位、国家、关键词共现矩阵,生成社会关系图;利用 gCLUTO 对主要关键词进行聚类分析。

2 结果

2.1 文献发表年份及期刊

如图 1 所示,1972~2017 年文献量总体呈阶梯式上升。1972~2005 年发文量少于 50 篇,2006 年发文量陡然上升,2006~2012 年发文量介于 100~300 篇,2013 年发文量再次暴增,2013~2017 年发文量大于 400 篇;2018 年至 5 月 17 日发文量有 206 篇。

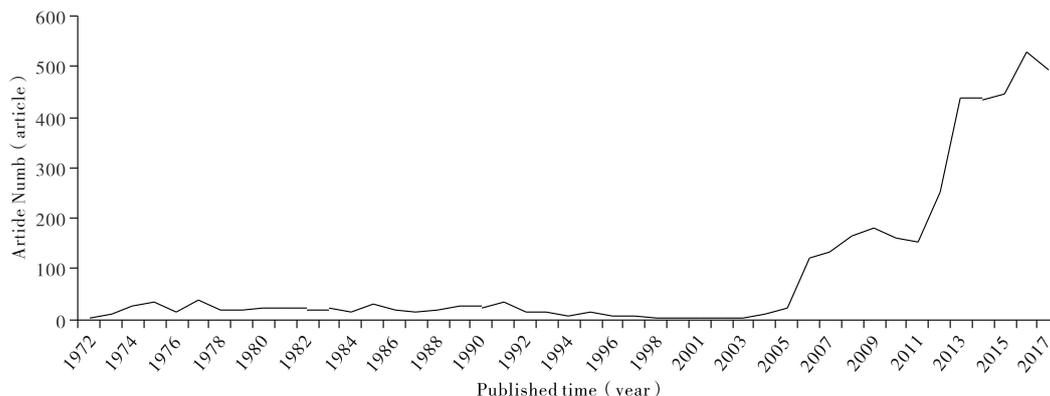


图 1 文献发表时间和数量

Figure 1. Published Time and Quantity of the Included Articles

统计显示,共 771 种期刊发表了质子治疗肿瘤方面的文献,但载文量大于 200 篇的期刊仅 3 种: Inter-

national Journal of Radiation Oncology Biology Physics (455, 10.69%)、Medical Physics(229, 7.02%)、Phys-

ics in medicine and biology (226, 5.3%)。载文量介于 100 ~ 200 篇的期刊有 2 种: Radiotherapy and Oncology (154, 3.62%)、Acta Oncologica (137, 3.22%)。

其余 766 种期刊载文量少于 100 篇, 其中 414 种期刊载文量仅 1 篇(图 2)。

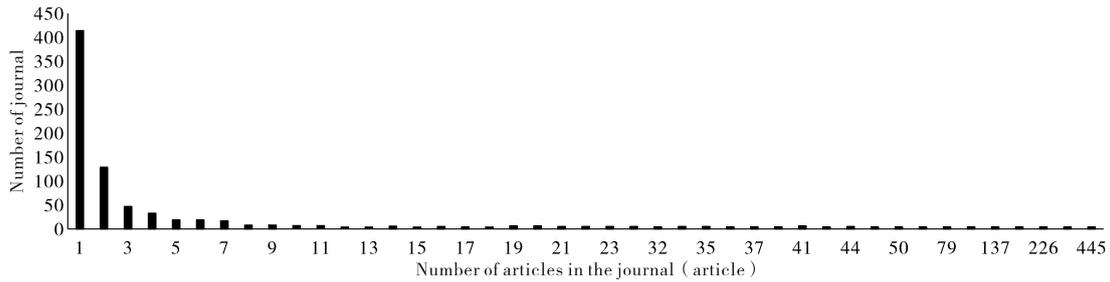


图 2 期刊出现频次及其数量分布图

Figure 2. Journals and Articles about Proton Therapy for Tumors

2.2 国家

全世界共 70 个国家有质子治疗肿瘤方面的文献发表; 其中, 发文量前 5 位为美国 (1 930, 45.34%)、日本(386, 9.07%)、德国(333, 7.82%)、英国(254, 5.97%)、法国(205, 4.82%); 发文量介于 100 ~ 200 篇的国家有 3 个, 为荷兰、瑞士、意大利; 其余 62 个国家(88.57%) 发文量少于 100 篇。

如图 3 所示, 连线表示两国同时出现在某一文献中, 连线的多少表示关联的密疏。发文量最多的美国处于网络图的中心位置, 为中心节点; 日本、德国、英国、法国、瑞士、意大利等围绕在中心节点周围并与之关联紧密; 边缘节点西班牙、挪威、俄罗斯联邦、捷克共和国等直接或通过中间节点与中心节点保持联系, 但关联稀疏。

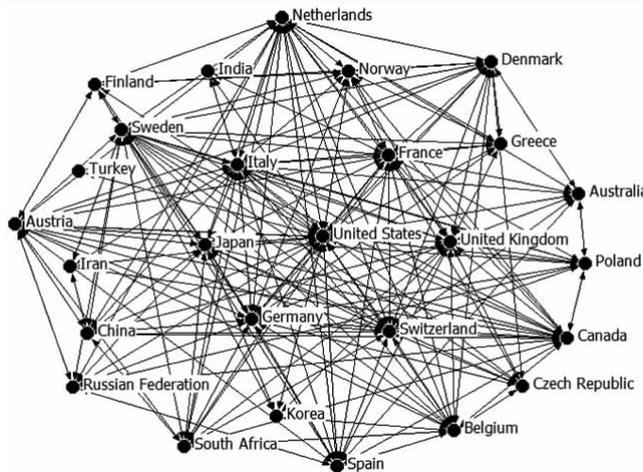


图 3 国家的社会关系图

Figure 3. Relations among Countries

Each point represents a country; the nearer the point is to the center, the more times it appears in the literature. The line between every two points indicates that two countries appear in the same article. The more lines there are between two countries, the more times they appear together in the same article.

2.3 作者、作者单位

10 375 名作者发表了相关文献, 发文量 1 ~ 47 篇不等, Li Z (University of Florida, United States)、Mendenhall NP (University of Florida, United States) 等发文量较多, 大多数作者 (5 858, 56.41%) 仅发表 1 篇文献, 该研究高产量作者不多。

从事该研究的机构多达 1 820 个。前 10 位机构出现频次介于 49 ~ 296 次, 其中仅 2 个出现频次超过 200 次, 依次为美国的 Anderson Cancer Center

和 Massachusetts General Hospital(表 1)。

2.4 作者合作关系

10 375 名中 49 位高产作者构成了 4 个主要的研究团体: 第一个研究团体(A) 作者最多, 由美国 Massachusetts General Hospital 及 MD Anderson Cancer 的 20 位作者构成; 第二个研究团体(B) 作者较少, 全部由美国 University of Florida 的 9 位作者构成; 第三个研究团队(C) 作者较多, 均由日本 University of Tsukuba 的 12 位作者构成; 第四个研究团队(D) 作

者最少,由瑞士 Paul Scherrer Institute 的 4 位作者和 Dendale R(Institut Curie, France) 及 Sugahara S(University of Tsukuba) 共 6 位构成。各团体不是封闭的,而是通过中间作者 Chang JY (MD Anderson

Cancer Center)、Zhu XR (MD Anderson Cancer Center)、Hoop BS(University of Florida)、Lomax AJ(Paul Scherrer Institute)、Sugahara S (University of Tsukuba) 保持着相互交流与合作(图 4)。

表 1 前 10 位作者、作者单位一览表

Table 1. Top 10 Authors and Institutes

Ranking	Author (Institute)	Number of articles	Ranking	Institute	Number of articles
1	Li Z (University of Florida, United States)	47	1	MD Anderson Cancer Center, United States	296
2	Mendenhall NP(University of Florida, United States)	46	2	Massachusetts General Hospital, United States	269
3	Hoppe BS(University of Florida, United States)	44	3	University of Pennsylvania, United States	131
4	Mizumoto M (University of Tsukuba, Japan)	44	4	University of Florida, United States	121
5	Sakurai H (University of Tsukuba, Japan)	43	5	University of California, United States	111
6	Paganetti H (Massachusetts General Hospital, United States)	38	6	Paul Scherrer Institute, Switzerland	98
7	Mohan R (MD Anderson Cancer Center, United States)	37	7	University of Tsukuba, Japan	92
8	Okumura T (University of Tsukuba, Japan)	35	8	Mayo Clinic, United States	87
9	Chang JY (MD Anderson Cancer Center, United States)	34	9	Institut Curie, France	52
10	Tsuboi K(University of Tsukuba, Japan)	34	10	University of Maryland, United States	49

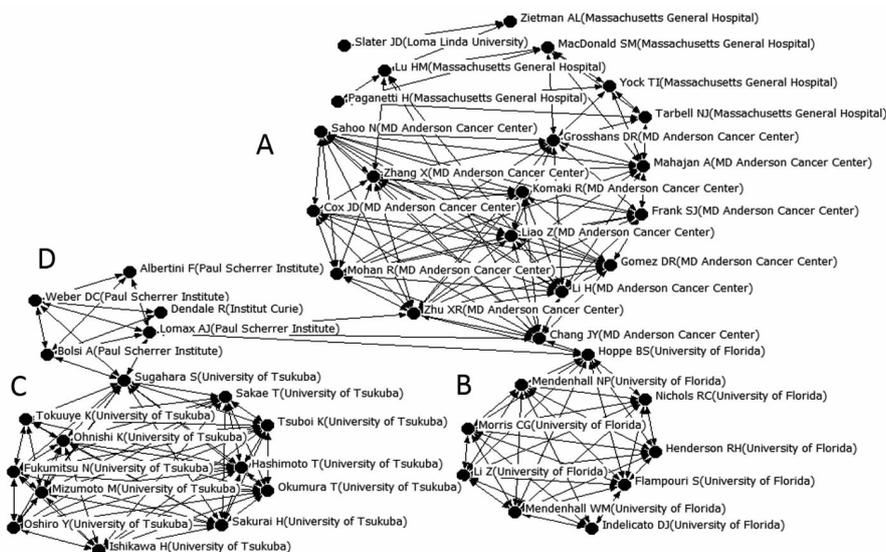


图 4 作者社会关系图

Figure 4. Relations among Authors

Each point represents a country; the line between every two points indicates that two authors appear in the same article. The more lines there are between two authors, the more times they appear together in the same article. A, B, C, and D represent four groups composed of closely related authors. Groups maintain contact through certain authors.

2.5 作者单位合作关系

发文量大于等于 16 篇的作者所在单位构成的社会关系图(图 5)显示, MD Anderson Cancer Center 发文量最多,且与其他单位共同出现在同一篇文献中频次最多,处于网络图的中心位置,为中心节点。

Massachusetts General Hospital、University of Pennsylvania、University of Florida 紧紧围绕在中心节点周围并与其保持着紧密联系;而其他节点与之联系相对稀疏。

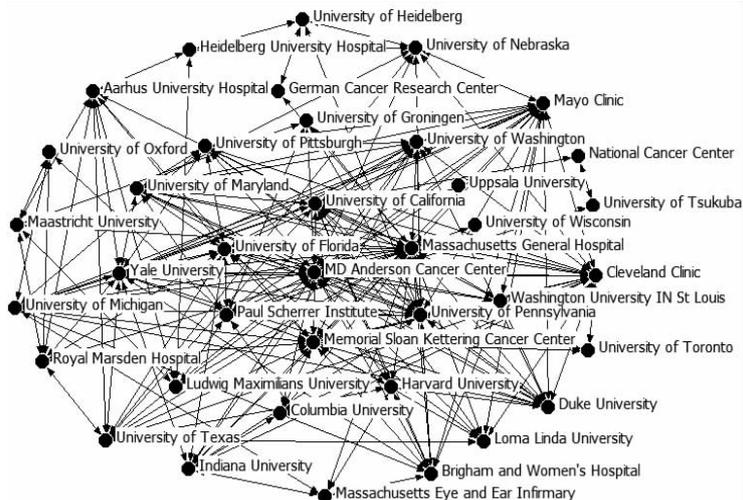


图 5 作者单位社会关系图

Figure 5. Relations among Employers

Each point represents an employer; the nearer the point is to the center, the more times it appears in the literature. The line between every two points indicates that two employers appear in the same article. The more lines there are between two employers, the more times they appear together in the same article.

2.6 主要关键词

2.6.1 主要关键词社会关系分析及聚类分析 纳入的文献有实质意义主要关键词有 2 687 个,“proton therapy”为第一位关键词,出现频次为 2 492 次(占 17.81%);出现 1 次的主要关键词有 1 728 个;其中累积频率达 50.2% 的主要关键词有 41 个。41

个主要关键词的社会关系图(图 6)显示:“proton therapy”处于网络的中心位置,其中心性最强;围绕着 proton therapy 形成了以 cancer radiotherapy、intensity modulated radiation therapy、dosimetry、prostate cancer、procedures 等研究热点的结构主体。

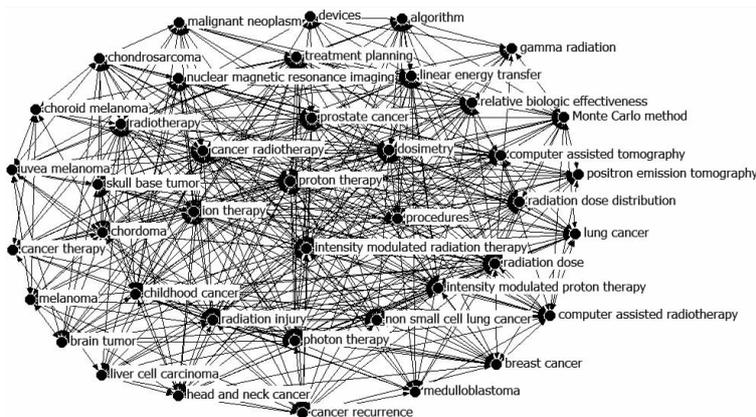


图 6 主要关键词社会关系图

Figure 6. Relations among Keywords

Each point represents a keyword; the nearer the point is to the center, the more times it appears in the literature. The line between every two points indicates that two keywords appear in the same article. The more lines there are between two keywords, the more times they appear together in the same article.

2.6.2 主要关键词聚类分析 利用 gCLUTO 软件对 41 个主要关键词进行聚类分析,生成可视化矩阵图(图 7)。该图中矩形的颜色可客观反映质子治疗肿瘤的研究热度,颜色越深,表示该矩形所对应的关键词共同出现的频次越高;矩阵中的每一层,代表由该矩阵中对应关键词组成的一大研究主题。该矩阵

图提示,质子治疗肿瘤研究主要涉及三大主题。主题 1:质子治疗前列腺癌、非小细胞肺癌、儿童肿瘤及肝细胞癌等肿瘤治疗的研究及其剂量分布、放射生物效应、放射损伤的研究;主题 2:质子治疗脊索瘤、颅底肿瘤、软组织肉瘤;主题 3:质子治疗肿瘤相关设备、程序、运算法则的研究。

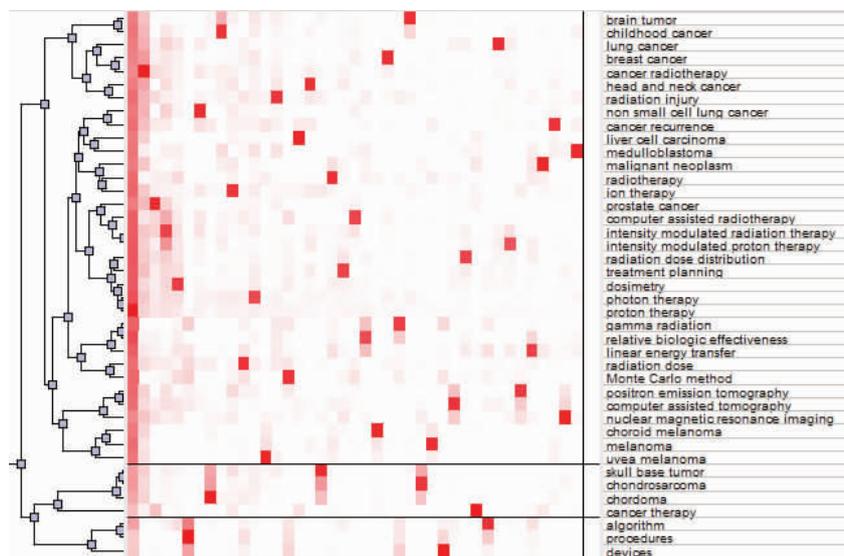


图 7 主要关键词可视化矩阵

Figure 7. Visual Matrix of Major Keywords

The small rectangles and the lines on the left are generated by gCLUTO for 41 keywords; the colored part of the graph in the middle is a matrix. The color of the small rectangle can objectively reflect the research on proton therapy for tumors. The darker the color is, the more frequent the corresponding keywords appear. Each layer represents a major research topic consisting of all keywords in the matrix.

3 讨论

本研究检索 PubMed、EMBASE 数据库,在一定程度上反映质子治疗肿瘤研究现状。主要获得了如下发现:①1972 ~ 2018 年发文量呈阶梯式上升,自 2013 年发文量暴增后,近 5 年发文量上升幅度减慢,趋于持平状态;②期刊总数量较多,排名前 10 的期刊中 8 种期刊均属医学放射物理的杂志,表明目前该领域的文献主要发表在此类期刊;③美国、日本、德国发文量居世界前 3 位,在该研究领域走在世界前列,技术较成熟。④众多作者仅构成 4 个主要研究团体,表明各作者的合作意识有待加强,特别是跨机构合作。美国的 MD Anderson Cancer Center、Massachusetts General Hospital 发文量位居首位和次席,其高产作者构成了作者数量最多的研究团体 (A);美国 University of Florida 的 Li Z、Mendenhall NP 等作者构成了另一研究团体 (B),由此可见,美国在质子治疗肿瘤研究中贡献巨大,特别是 MD Anderson Cancer Center、Massachusetts General Hospital、University of Florida。4 个团体内部关联紧密,但各机构跨团体合作少,因此推测在该领域的合作研究将有较大的发展潜力。

以“质子治疗肿瘤”为主题的文献中,具有实际意义的主要关键词有 2 687 个,其中“proton therapy”、“cancer radiotherapy”、“prostate cancer”、“intensity modulated radiation therapy”出现频次最多。在

关键词社会网络图中,这些关键词居中心位置,它们与其他高频关键词关联紧密,反映出在网络图中的节点效应和中心地位。高频关键词聚类分析发现,该研究主要涉及质子的相关设备程序、质子的放射物理特性及放射生物效应、质子治疗各类肿瘤及放射损伤等的研究。

传统放疗技术治疗肿瘤时可能出现严重的放疗反应^[6]。与已进入瓶颈期的主流治疗方式光子治疗相比,质子束具有独特的 Bragg 峰物理特性和优越的放射生物学特性[相对生物学效应(RBE)]比光子高 10% 左右,剂量能在治疗靶区处大量沉积,而临近和远离肿瘤的正常组织接受的剂量很少,优于传统的光子治疗^[7-8]。因此,质子在肿瘤治疗上有着广阔的应用前景,现已获得学术界的青睐,特别是近 5 年来,质子在肿瘤治疗研究方面掀起了新的研究热潮。目前质子治疗的临床适应症主要包括中枢神经系统肿瘤如脑转移瘤、垂体瘤、脑动静脉畸形、脑膜瘤、星形细胞瘤等;颅底肿瘤如脊索瘤等;眼部脉络膜黑色素瘤、眼眶肿瘤等;头颈部肿瘤如鼻咽癌、口咽癌等;胸腹部肿瘤如肺癌、肝癌、食道癌等;盆腔肿瘤如前列腺癌、子宫肿瘤等^[9-15]。

然而值得注意的是,即使质子治疗有广泛应用前景,但其治疗成本仍远高于现有放疗技术。随着科技进步及研究的发展,质子治疗的成本必将下降。这是一个漫长的过程,成本效益比势必会影响质子在肿瘤治疗中的应用^[16]。

本研究以质子治疗肿瘤为载体,应用可视化分析手段对质子治疗肿瘤文献进行分析,但也存在一些不足,主要表现在 2 个方面:(1)本研究纳入的文献全部来自 PubMed、EMBASE 数据库,因此在数据选择上可能存在偏倚;而且研究结果不代表这一领域研究的全貌,不代表全球范围该研究的全部信息;(2)本研究结果与结论仅适用于质子治疗肿瘤文献信息的分析层面,尚不具备直接对该学科理论的理解和应用的指导作用。

我国(含台湾、香港)质子治疗肿瘤的文献数量呈增长趋势,现居全世界第 10 位,但仍与美国、日本、德国存在较大差距,在研究主题及与其他研究机构间的交流合作上存在不足;今后,我国研究者应重视与其他机构及国家特别是美国、日本、德国间的交流合作,提高研究能力,以期在质子治疗肿瘤领域中作出重大贡献和突破。

作者声明:本文第一作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;

利益冲突:本文全部作者均认同文章无相关利益冲突;

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统学术不端检测;

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

[参考文献]

- [1] 吉喆,姜玉良,王俊杰,等. 质子放疗的临床应用研究进展[J]. 西部医学,2016,28(4):580-584.
- [2] Wilson RR. Radiological use of fast proton[J]. Radiology,1946,47(5):487-491.
- [3] 蔡伟明,穆向魁. 质子治疗肿瘤:国内外进展现状及其前景[J]. 实用肿瘤杂志,2007(6):475-478.
- [4] 张伟,王贞丽,郭申波. 肿瘤放疗前沿:质子治疗系统[J]. 中国医疗设备,2014,29(3):69-70.
- [5] 崔雷,刘伟,闫雷,等. 文献数据库中书目信息共现挖掘系统的开发[J]. 现代图书情报技术,2008,24(8):70-75.
- [6] 郎锦义. 中国放疗三十年回顾、思考与展望[J]. 肿瘤预防与治疗,2017,30(1):1-4.
- [7] 刘玉连,赵微鑫,张文艺,等. 质子放射治疗的现状与展望[J]. 中国医学装备,2017,14(7):139-143.
- [8] Mohan R, Grosshans D. Proton therapy-present and future[J]. Adv Drug Deliv Rev,2017,109:26-44.
- [9] Plastaras J P, Dionisi F, Wo J Y. Gastrointestinal cancer: nonliver proton therapy for gastrointestinal cancers[J]. Cancer J,2014,20(6):378-386.
- [10] Noel G, Gondi V. Proton therapy for tumors of the base of the skull[J]. Chin Clin Oncol,2016,5(4):51.
- [11] 李四凤,张鹏,郎锦义. 非手术非小细胞肺癌的大分割放射治疗[J]. 肿瘤预防与治疗,2017,30(3):208-212.
- [12] Mishra KK, Daftari IK. Proton therapy for the management of uveal melanoma and other ocular tumors[J]. Chin Clin Oncol,2016,5(4):50.
- [13] Combs SE. Does proton therapy have a future in CNS tumors?[J]. Curr Treat Options Neurol,2017,19(3):12.
- [14] Yeung RH, Chapman TR, Bowen SR, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma[J]. Expert Rev Anticancer Ther,2017,17(10):911-924.
- [15] Leeman JE, Romesser PB, Zhou Y, et al. Proton therapy for head and neck cancer: expanding the therapeutic window[J]. Lancet Oncol,2017,18(5):e254-e265.
- [16] Schippers JM, Lomax A, Garonna A, et al. Can technological improvements reduce the cost of proton radiation therapy? [J]. Semin Radiat Oncol,2018,28(2):150-159.