

## 基于几何不确定性鲁棒性优化在肺癌容积旋转调强计划中的应用

雷伟杰<sup>1,2,3</sup>, 曹瑞芬<sup>2</sup>, 贾婧<sup>2</sup>, 汪冬<sup>2</sup>, 宋婧<sup>2</sup>, 胡丽琴<sup>1,2</sup>

1. 中国科学技术大学, 安徽 合肥 230026; 2. 中国科学院核能安全技术研究所/中子输运理论与辐射安全重点实验室, 安徽 合肥 230031;  
3. 徐州医科大学第二附属医院, 江苏 徐州 221006

**【摘要】目的:**研究基于几何不确定性的鲁棒性优化对肺癌容积旋转调强(VMAT)治疗计划的剂量分布影响以及不确定性大小对剂量分布的影响。**方法:**选取非小细胞肺癌病例10例,利用Raystation计划系统设计基于Minimax原理随机几何误差为4 mm的鲁棒性优化计划( $P_{2.8}$ ),同传统基于靶区外放的计划( $P_{normal}$ )进行剂量学比较,并分别对误差减半( $P_{1.4}$ )和翻倍( $P_{5.6}$ )两种情况考察不确定性大小对剂量学的影响。**结果:** $P_{2.8}$ 和 $P_{normal}$ 靶区覆盖率相似,二者平均差值为-0.3 Gy,肿瘤控制概率均为78%,均无统计学意义;但 $P_{2.8}$ 肺部大于20 Gy的体积( $V_{20}$ )比 $P_{normal}$ 平均降低1.1%,平均剂量( $D_{mean}$ )减少0.6 Gy,并发症发生概率平均降低0.4%,均有统计学意义;食管 $D_{mean}$ 则平均降低5 Gy,有统计学意义。 $P_{5.6}$ 的肺、食管及心脏的各剂量指标均增加,有统计学意义,尤其食管 $D_{mean}$ 增加4.4 Gy,肺 $V_5$ 平均增加4%以上。 $P_{1.4}$ 的食管 $D_{mean}$ 减少1.1 Gy,肺部 $V_{40}$ 减少0.4%,均具有统计学意义。 $P_{5.6}$ 和 $P_{1.4}$ 的肿瘤控制概率均为78%。**结论:**基于几何不确定性的鲁棒性优化降低了危及器官的照射剂量,VMAT对随机几何不确定性剂量影响较敏感。

**【关键词】**肺癌;几何不确定性;鲁棒性优化;容积旋转调强

**【中图分类号】**R734.2

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2017)09-0865-05

## Application of geometric uncertainty-based robust optimization in volumetric modulated arc therapy plan for lung cancer

LEI Weijie<sup>1,2,3</sup>, CAO Ruifen<sup>2</sup>, JIA Jing<sup>2</sup>, WANG Dong<sup>2</sup>, SONG Jing<sup>2</sup>, HU Liqin<sup>1,2</sup>

1. University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China; 2. Key Laboratory of Neutronics and Radiation Safety/Institute of Nuclear Energy Safety Technology, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, China; 3. Second Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221006, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of robust optimization based on geometric uncertainty on the dose distribution in volumetric modulated arc therapy (VMAT) plan for lung cancer, and the effect of uncertainty on the dose distribution. **Methods** Ten patients with non-small cell lung cancer were selected. Based on Minimax principle, the robust optimization plan ( $P_{2.8}$ ) was designed with the random error of 4 mm using Raystation planning system, and was compared with the traditional plan ( $P_{normal}$ ). The robust plans with random errors of 2 mm ( $P_{1.4}$ ) and 8 mm ( $P_{5.6}$ ) were compared with  $P_{2.8}$  to investigate the effect of uncertainty on the dosimetry. **Results**  $P_{2.8}$  and  $P_{normal}$  plans had similar target coverage, with an average difference of -0.3 Gy, and their tumor control probabilities were both 78%, without statistical differences. Compared with those in  $P_{normal}$  plan, the volume of the lung receiving more than 20 Gy in  $P_{2.8}$  plan was averagely reduced by 1.1%, and the mean lung dose was decreased by 0.6 Gy, and the normal tissue complication probability was averagely lowered by 0.4%; mean esophageal dose was reduced by 5%. All the above-mentioned differences showed statistical significance. Compared with  $P_{normal}$  plan,  $P_{5.6}$  plan was increased in the doses of lung, esophagus and heart, with statistical significances, especially mean esophageal dose and lung- $V_5$ , which were increased by more than 4.4 Gy and 4%, while the mean esophageal dose in  $P_{1.4}$  plan was reduced by 1.1 Gy, and the volume of lung receiving more than 40 Gy was lowered by 0.4%, with statistical significance. Both the tumor control probabilities of  $P_{5.6}$  plan and  $P_{1.4}$  plan were 78%. **Conclusion** Robust optimization based on geometric uncertainty reduced doses of the organs-at-risk and the random uncertainty had obvious dose effects on normal tissues.

**Keywords:** lung cancer; geometric uncertainty; robust optimization; volumetric modulated arc therapy

**【收稿日期】**2017-06-02

**【项目基金】**国家自然科学基金(11605233);安徽省自然科学基金(1508085QH180);院长基金青年“火花”项目(YZJJ201618)

**【作者简介】**雷伟杰,博士,研究方向:自适应放射治疗、质量控制方法和精确治疗实施技术,E-mail:Weijie\_lei@163.com

**【通信作者】**胡丽琴,副教授,研究方向:核系统概率安全评价、复杂系统可靠性分析和先进核能软件研发等,E-mail:liqin.hu@fds.org.cn

## 前言

放疗是非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)局部晚期病人最重要的局部治疗手段之一<sup>[1]</sup>。目前的调强放射治疗与三维适形相比,靶区边缘的剂量梯度变得更陡,危及器官受到的剂量更小,对放疗过程中发生的器官或靶区位置敏感性增加<sup>[2-3]</sup>。为避免肿瘤组织漏照,通常对临床靶体积(Clinical Target Volume, CTV)进行外放,形成计划靶体积(Planning Target Volume, PTV),保证靶区获得足够的剂量,解决肿瘤形状和位置变化对精确放疗的影响。但这种做法有两个弊端:(1)目前肺癌放疗中一般将外放为PTV的整体结构作为优化的目标,使整个PTV的剂量达到处方剂量。但在实际临床实践中,PTV常同其它危及器官结构(同为优化目标)之间有重叠,如果多个轮廓体积可接受的剂量范围不同,那么重叠区域内的剂量目标会发生冲突,增加了优化难度,较难得到最佳优化结果。例如,正常肺部组织或其它危及器官(如心脏)经常被包括在PTV内,该部分危及器官在优化时被强制约束为高剂量,不利于减少对正常组织不必要的照射,较大的PTV外放会进一步增加放疗毒副作用;(2)PTV是对放疗过程中可能产生的不确定因素的一种补偿,增加的边界一般根据部分患者群而确定。每个患者的PTV采用相同或相似的边界,是一种静态的概念。但从几何不确定因素发生概率上来说,边界边缘显然要低于边界内部,外放边界可能夸大了几何不确定因素的影响,增加了对危及器官的辐射剂量。

图像引导技术的实施通常可使分次间不确定性误差减少到5 mm以下<sup>[4-6]</sup>。但通过图像引导下的刚性配准通常难以校正因体内器官的移位等造成的几何不确定性,如肿瘤及其周围正常组织的位置随着患者体位、呼吸、心跳及内脏器官蠕动的变化而发生的变化等。近几年,不使用CTV外放的鲁棒性优化方法被用于在质子调强治疗中补偿摆位及器官运动等随机几何不确定性引起的误差<sup>[7-10]</sup>。但在光子放射治疗中,尤其是在局部晚期肺癌中的应用较少有报道。本文对基于几何不确定性的鲁棒性优化在局部晚期NSCLC容积旋转调强(Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT)放疗中的应用进行了研究,比较其与CTV外放方式计划的剂量学特点,并分析了不确定性大小变化对剂量分布的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 病例选取及靶区设置

随机抽取临床上已接受三维适形或调强放疗治疗的10例局部晚期NSCLC患者。患者均使用Phil-

ips Bigcore CT扫描仪进行了定位增强扫描;进行CT定位时,患者均采用仰卧位,双手上举抱头,用热塑体膜进行体位固定,扫描图像均以5 mm的层厚重建,后经网络将CT图像传输至RayStation V4.7.5.4 (RaySearch Laboratories, 瑞典)计划系统。

由经验丰富的放射治疗科临床医师在计划CT上勾画靶区及危及器官。靶区体积包括:大体肿瘤靶区(Gross Target Volume, GTV)、CTV以及PTV。GTV:限于CT上可见的肿瘤(包括原发肿瘤和局部转移的淋巴结);CTV:对组织类型为鳞癌者GTV外放5 mm,腺癌者外放7 mm;PTV:肺癌原发灶及淋巴结均为CTV外放2.8 mm。勾画靶区时CT肺窗窗宽及窗位分别为1 600 HU和-600 HU,纵膈窗窗宽及窗位分别为400 HU和20 HU,医师根据解剖结构显示实际情况适当修改。危及器官包括肺、食管、心脏和脊髓等。

### 1.2 靶区外放

根据Van Herk等<sup>[11]</sup>介绍的方法,PTV外放= $2.5\Sigma+0.7\sigma$ , $\Sigma$ 表示系统误差的标准差,系统误差为患者在整个治疗过程中误差的均值, $\sigma$ 表示随机误差的标准差,随机误差为患者每次总误差减去该患者的系统误差。这些误差包括由呼吸等运动产生的,以及由摆位误差产生的误差。理论上在治疗阶段通过多种质控技术可消除系统误差影响。为简化问题,本文假定所有病例的系统误差降为0,不考虑系统误差影响;充分考虑治疗过程中体位、肿瘤形状变化引起的变化及摆位等引起的随机误差,取 $\sigma=4$  mm,则PTV外放=2.8 mm。

### 1.3 基于PTV的计划设计与危及器官限量

利用Raystation计划系统设计部分弧VMAT计划,采用卷积叠加剂量计算方法,起始和终止角度以及控制点数量根据肿瘤位置、大小等实际情况进行调整,尽量减少对对侧肺的照射。靶区处方剂量为60 Gy,单次2.0 Gy,共30次;优化的目标使95% PTV不低于处方剂量,PTV外放为2.8 mm,其计划为 $P_{normal}$ 。危及器官限量为脊髓(1 cm<sup>3</sup>体积)最大剂量为45 Gy,双肺 $V_{20}$ (接受20 Gy以上剂量照射的体积比例) $\leq 30\%$ 、 $V_{30} < 20\%$ ,或者平均剂量( $D_{mean}$ ) $\leq 16$  Gy,心脏 $V_{30} \leq 40\%$ 或 $D_{mean}$ 小于25 Gy,食管 $V_{50} \leq 30\%$ , $D_{mean} \leq 30$  Gy,最大点剂量 $\leq 58$  Gy。

### 1.4 基于几何不确定性的鲁棒性计划设计

**1.4.1 Minimax优化原理** Raystation中的鲁棒性优化是基于Minimax原理的优化方法<sup>[12]</sup>,即是一种寻找不确定性最大情形(最坏情形)中最小值的方法,优化的目标是增加对不确定性中最坏情形的惩罚。

所有不确定性情形的集合  $S$  由具体情形  $s$  的离散组合构成, 每种情形决定了一种特定的误差情形, 如摆位、组织密度或定位图像畸变等具体不确定性情形。使  $X$  为具体机器参数  $x$  的集合, 如叶片位置或子野权重等信息。不同情形  $s$  和不同机器参数  $x$  则导致不同的剂量分布  $d(x; s)$ 。如果考虑  $n$  种不确定性的鲁棒性函数  $f_1, f_2, \dots, f_n$ , 则最大误差情形即是这些不确定性的权重和  $\sum_{i=1}^n w_i f_i(d(x; s))$ 。

最大误差情形即是  $\max_{x \in X} \sum_{i=1}^n w_i f_i(d(x; s))$  最大值的情形, 增加对不确定性中最坏情形的惩罚, 得到最小值  $\min_{x \in X} \max_{s \in S} \sum_{i=1}^n w_i f_i(d(x; s))$ 。

**1.4.2 鲁棒性优化** 危及器官目标函数设置方法同本文1.3节中基于PTV的危及器官目标函数设置相同, 剂量计算算法相同。计划目标是99%的CTV达到处方剂量, 鲁棒性优化中几何不确定性统一设置为2.8 mm, 其计划为  $P_{2.8}$ 。并设计几何不确定性减半和翻倍(即1.4和5.6 mm)的计划  $P_{1.4}$  和  $P_{5.6}$ , 以考察不确定性因素增加或减少对剂量的影响。

### 1.5 计划评估

首先, 对比观察截面剂量分布、剂量体积直方图, 分析靶区和危及器官受量。靶区分析指标是  $D_{99}$  (99%体积接受的剂量)、均匀数指数(HI)及适形度指数(CI); 危及器官分析特定剂量水平照射的剂量体积百分比以及  $D_{mean}$ 。  $HI = D_2 / D_{98}$ , HI取值越接近1均匀性越好。  $CI = 99\%$ 剂量曲线覆盖的CTV体积/99%等剂量线包绕的所有区域体积, CI值越接近1适形度越好。同时评估肺的  $V_5$ 、 $V_{20}$ 、 $V_{40}$  和  $D_{mean}$ , 食管的  $V_{35}$ 、 $V_{50}$  及  $D_{mean}$ , 心脏的  $D_{mean}$  以及脊髓的最大剂量。其次, 分别评估不确定性减半以及不确定性翻倍后在以上感兴趣区对应指标中的变化。

### 1.6 统计学方法

数据采用均值±标准差表示, 利用SPSS 19.0统计软件对两组参数进行配对非参数Wilcoxon符号秩检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 病人数据

共有9例病人入选, CTV平均为117 cm<sup>3</sup>, PTV平均为165 cm<sup>3</sup>, 肺部体积平均为4 199 cm<sup>3</sup>。肿瘤的边缘距离食管均在3 cm以内。

### 2.2 两种计划的剂量学比较

如表1所示, 靶区情况:  $P_{normal}$  和  $P_{2.8}$  两种方式均有较好的靶区覆盖率,  $P_{normal}$  减去  $P_{2.8}$  的  $D_{99}$  差值平均为-0.3 Gy,

均达到78%, 无统计学差异。危及器官情况:  $P_{2.8}$  的肺  $V_{20}$  比  $P_{normal}$  的平均低1.1%,  $D_{mean}$  减少了0.6 Gy, 并发症发生概率平均降低0.4%, 均有统计学意义; 食管的  $D_{mean}$  则平均降低5 Gy, 有统计学意义。

### 2.3 几何不确定性大小对剂量分布的影响

如表1所示,  $P_{1.4}$  靶区平均CI比  $P_{2.8}$  增加0.03; 食管  $D_{mean}$  平均减少1.1 Gy, 肺部  $V_{40}$  减少0.4%, 具有统计学意义。而  $P_{5.6}$  靶区的CI比  $P_{2.8}$  平均下降0.12, 具有统计学意义; 肺、食管及心脏的各剂量指标均增加, 且均具有统计学意义, 尤其食管  $D_{mean}$  增加4.4 Gy, 肺  $V_5$  平均增加4%以上。二者的肿瘤控制概率均为78%。图1为一右肺癌病例, 图中显示4种计划有相似的靶区覆盖率。

## 3 讨论

精确放疗技术的快速发展使得提升NSCLC的肿瘤剂量成为可能<sup>[13]</sup>, 为减少对危及器官的辐射剂量, 环绕肿瘤组织的照射范围应尽可能小。本文对基于几何不确定性的鲁棒性优化在NSCLC VMAT计划设计中的应用进行了研究。该方法通过随机误差分析确定几何不确定性参数的大小, 将基于Minimax原理建立的模型作为优化的目标函数, 不需要对CTV外放。同传统基于外放的计划方式相比, 靶区覆盖剂量相似, 同时减少了肺和食管等周边危及器官的辐射剂量。另外, 结果表明正常组织剂量分布对该值大小较为敏感。提示在应用该方法时, 需要根据患者个体化的随机误差分析来设置几何不确定性参数, 在避免靶区漏照的同时, 尽量减少对正常组织的辐射剂量。

几何不确定性因素存在于肺癌放疗的各个阶段, 尤其对于常规分次放疗(25~40个分次左右)来说, 分次间的几何不确定性随机性较大, 如患者的摆位误差、肿瘤体积或形状的变化, 以及呼吸基线偏移等; 分次内几何不确定性则主要源于呼吸和心脏的运动等。通过四维CT定位<sup>[12]</sup>、深呼吸屏气<sup>[13]</sup>或呼吸门控等技术<sup>[14-15]</sup>对呼吸运动进行管理, 可大幅度降低此类误差的影响。需要注意的是, 系统误差一般造成某一个方向上的平均几何位移, 本文中的不确定性参数设置主要针对的是常规分次治疗中的几何随机误差。同传统PTV外放方式靶区覆盖率相比较的结果显示, 本文根据Van Herk等<sup>[11]</sup>介绍的方法来设置不确定性参数值是合理的, 直接将随机误差设置为不确定参数值并不合适, 这相当于增加了传统方式CTV的外放值。实际应用中该值的设置应根据个体病人特征进行治疗前分析, 但即便如此, 该值也仅

表 1 9 例非小细胞肺癌基于不确定性计划和基于外放计划的靶区及危及器官比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.1 Comparison between plans based on geometric uncertainty and those based on PTV margins for 9 NSCLC patients (*Mean±SD*)

Parameters		$P_{normal}$	$P_{2.8}$	$P_{normal}-P_{2.8}$	$P_{2.8}-P_{1.4}$	$P_{2.8}-P_{5.6}$
CTV	CI	0.63±0.05	0.65±0.06	-0.01±0.03*	-0.03±0.03*	0.12±0.06*
	HI	1.11±0.04	1.12±0.05	-0.01±0.03	-0.01±0.03	0.00±0.03
	$D_{99}/Gy$	60.4±2.2	60.7±1.3	-0.3±1.3	0.2±0.5	-1.0±0.9*
	TCP/%	78.0±2.0	78.0±2.0	0.0±1.8	0.0±0.0	0.0±0.0
Lung	$D_{mean}/Gy$	11.3±2.6	10.7±2.8	0.6±0.7*	0.1±0.3	-1.4±0.8*
	$V_5/\%$	49.1±10.9	46.6±11.7	2.5±3.0*	0.2±1.5	-4.1±3.4*
	$V_{20}/\%$	18.2±5.2	17.1±5.2	1.1±1.1*	0.0±0.8	-2.7±2.1*
	$V_{40}/\%$	6.3±3.1	6.3±3.0	0.0±0.6	0.4±0.2*	-1.1±0.6*
	NTCP/%	3.0±1.0	2.0±1.0	0.4±1.0*	0.0±0.0	-1.0±0.4*
Esophagus	$D_{mean}/Gy$	22.0±7.2	18.1±5.0	5.0±5.3*	1.1±1.1*	-4.4±1.1*
	$V_{35}/\%$	24.5±19.0	15.8±11.6	8.7±14.3	0.2±0.2*	-1.0±0.9*
	$V_{50}/\%$	8.6±13.2	4.5±5.3	4.1±9.3	0.6±0.9	-2.3±2.1*
	NTCP/%	8.6±9.5	4.9±3.3	3.7±7.7	0.1±0.1	-3.0±2.0*
Heart	$D_{mean}/Gy$	7.8±5.6	7.8±6.2	0.0±0.8	0.4±0.5	-1.0±0.6*
Cord 1 cm <sup>3</sup>	$D_{mean}/Gy$	29.1±11.7	27.9±12.1	1.2±3.1	0.5±4.0	-1.8±2.8

PTV: Planning target volume; NSCLC: Non-small cell lung cancer; CTV: Clinical target volume; CI: Conformity index; HI: Homogeneity index; TCP: Tumor control probability; NTCP: Normal tissue complication probability;  $P_{normal}$ : The margin of PTV was 2.8 mm;  $P_{2.8}$ : The geometric uncertainty was 2.8 mm;  $P_{1.4}$ : The geometric uncertainty was 1.4 mm;  $P_{5.6}$ : The geometric uncertainty was 5.6 mm; \* indicated that the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ).

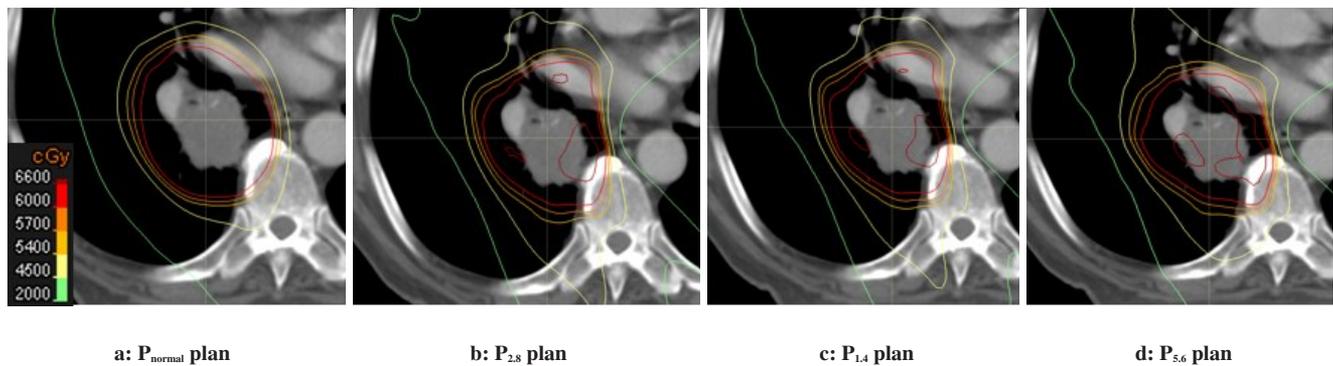


图 1 4 种计划肿瘤周边的剂量分布  
Fig.1 Tumor dose distributions in 4 plans

是对治疗过程中实际不确定性的预测,而实际值只能在治疗过程中才能获得。

国内对锥形束 CT 引导下的外放边界进行了很多研究。但各治疗机构有较多差异,患者特征、设备状况、平时的质量控制以及工作习惯等均会影响几何不确定性的。在临床实践中需要根据设施条

件,具体分析随机误差大小。本文的结果表明做好质量控制以减少几何不确定的重要性。

Raystation 计划系统中的 Minimax 方法本质上即是一种对随机不确定性模拟的概率模型。就 PTV 而言,也是基于人群的概率模型。二者原理上相似,但却是在不同的阶段考虑。本文选取的病例中心脏大

多距离靶区较远,属低剂量范围,因此仅对心脏的平均剂量进行了评估。另外,在设置靶区时忽略了对运动靶区的考虑,但并不影响本文的结论,临床实践中应该在考虑运动靶区的基础上对随机误差不确定性进行分析。对运动靶区的不确定性建立相对应的运动模型也是当前的研究热点之一,如在考虑病人呼吸运动不确定性基础上建立的概率密度函数(Probability Density Functions)<sup>[16]</sup>,通过建立个体化的呼吸概率模型来减少对正常组织的不必要照射。

#### 4 结论

基于几何不确定性鲁棒性优化方法使用内置的优化模块,未增加计划设计的复杂程度,增强了VMAT计划的鲁棒性,在保证靶区剂量的情况下保护了靶区周边的危及器官,在肺癌放疗中具有一定的应用潜力;VMAT对几何不确定性较敏感,在计划的执行过程中要引起注意。

致谢:向FDS团队其他成员的大力支持和帮助表示衷心感谢。

#### 【参考文献】

- [1] CAO R F, PEI X, ZHENG H Q, et al. Direct aperture optimization based on genetic algorithm and conjugate gradient in intensity modulated radiation therapy[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2014, 127(23): 4152-4153.
- [2] JIA J, XU G M, PEI X, et al. Accuracy and efficiency of an infrared based positioning and tracking system for patient set-up and monitoring in image guided radiotherapy[J]. *Infrared Phys Technol*, 2015, 69: 26-31.
- [3] ZHENG H Q, SUN G Y, SUN G, et al. Photon dose calculation method based on Monte Carlo finite-size pencil beam model in accurate radiotherapy[J]. *Commun Comput Phys*, 2013, 14(5): 1415-1422.
- [4] 吴钦宏,李高峰,王婵,等. 基于锥形束CT体部肿瘤图像引导放疗的摆位误差分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2012, 21(1): 68-71.  
WU Q H, LI G F, WANG C, et al. Analysis of the positioning error in cone beam CT guided radiotherapy for thoracic tumors [J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2012, 21(1): 68-71.
- [5] 张连胜,张寅,李明辉,等. 用锥形束CT技术测量热塑成型膜固定患者的放疗摆位误差[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2008, 17(3): 219-222.  
ZHANG L S, ZHANG Y, LI M H, et al. Measurement of the positioning error by cone beam CT in radiotherapy of patients with fixation of the thermoplastic mask [J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2008, 17(3): 219-222.
- [6] 曹晓辉,刘明,翟福山,等. CBCT图像引导下胸部肿瘤放疗摆位误差及其外放边界[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2014, 23(1): 53-55.  
CAO X H, LIU M, ZHAI F S, et al. The positioning error and margin in CBCT guided radiotherapy for thoracic tumors[J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2014, 23(1): 53-55.
- [7] WU Y C, SONG G, CAO R F, et al. Development of accurate/advanced radiotherapy treatment planning and quality assurance system (ARTS) [C]. *National Nuclear Physics Conference of China*, 2008: 177-182.
- [8] 曹瑞芬,裴曦,郑华庆,等. 基于共轭梯度法的调强放疗射束强度分布优化[J]. *原子核物理评论*, 2010, 27(2): 212-217.  
CAO R F, PEI X, ZHENG H Q, et al. Optimization of beam intensity distribution of intensity modulated radiotherapy based on conjugate gradient method[J]. *Nuclear Physics Review*, 2010, 27(2): 212-217.
- [9] WU Y C, FDS Team. CAD-based interface programs for fusion neutron transport simulation[J]. *Fusion Eng Des*, 2009, 84(7-11): 1987-1992.
- [10] WU Y C. Development of high intensity D-T fusion neutron generator HINEG[J]. *Int J Energy Res*, 2016, 40(9): 16-18.
- [11] VAN HERK M, REMEIJER P, RASCH C, et al. The probability of correct target dosage: dose population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47(4): 1121-1135.
- [12] FREDRIKSSON A, FORSGREN A, HARDEMARK B. Minimax optimization for handling range and setup uncertainties in proton therapy[J]. *Med Phys*, 2011, 38(3): 1672-1684.
- [13] WU Y C, FDS Team. Development of reliability and probabilistic safety assessment program RiskA[J]. *Ann Nucl Energy*, 2015, 83: 316-321.
- [14] CHAN T C, BORTFELD T, TSITSIKLIS J N. A robust approach to IMRT optimization[J]. *Phys Med Biol*, 2006, 51(10): 2567-2583.
- [15] EDMOND S, SARAH D, GUILLAUME J, et al. Generation of prescriptions robust against geometric uncertainties in dose painting by numbers[J]. *Acta Oncol*, 2015, 54(2): 253-260.
- [16] MALEIKE D, UNKELBACH J, OELFKE U. Simulation and visualization of dose uncertainties due to interfractional organ motion [J]. *Phys Med Biol*, 2006, 51(9): 2237-2252.

(编辑:薛泽玲)