

## 评估靶区与危及器官重叠体积对宫颈癌经验引导调强计划自动优化的影响

马长升<sup>1</sup>, 黄付静<sup>1</sup>, 马长东<sup>2</sup>, 罗居东<sup>1</sup>

1. 山东大学附属山东省肿瘤医院放疗科/山东省医学科学院, 山东 济南 250117; 2. 山东大学齐鲁医院放疗科, 山东 济南 250012

**【摘要】目的:**通过比较20例宫颈癌术后患者(计划靶区部分与膀胱、直肠重叠)经验引导调强计划(K-IMRT)和传统调强计划(C-IMRT)的剂量学差异,探讨宫颈癌K-IMRT自动优化的可行性。**方法:**选取接受调强放射治疗的110例宫颈癌患者,100例患者作为模型组进行自动优化模型的建立,模型组外10例靶区与危及器官有重叠体积患者作为试验组E1(开环验证),模型组内10例靶区与危及器官有重叠体积患者作为实验组E2(闭环验证)。E1、E2组利用自动优化模型生成K-IMRT计划,分别比较两组计划与传统优化计划的剂量学差异。**结果:**两组靶区剂量参数相比,E1组各项靶区剂量参数及E2组最小剂量、HI差异均无统计学意义( $P>0.05$ );E2组K-IMRT计划的最大剂量、CI明显好于C-IMRT计划,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。危及器官各参数相比,E1组直肠 $V_{20}$ 、左右股骨头 $V_{15}$ 、 $V_{20}$ 、 $V_{25}$ ;E2组膀胱 $V_{25}$ 、 $V_{30}$ 、 $V_{35}$ 、 $D_{50}$ ,直肠 $V_{25}$ 、 $V_{30}$ 、左右股骨头 $V_{15}$ 、 $V_{20}$ 、 $V_{25}$ 的K-IMRT计划较C-IMRT计划明显减少,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。MU及计划优化时间,K-IMRT计划较C-IMRT计划明显减少。**结论:**相对于宫颈癌靶区与危及器官相重叠的患者,K-IMRT计划自动优化是可行的。

**【关键词】**宫颈癌;经验引导调强计划;传统调强计划;放射治疗剂量;靶区;危及器官

**【中图分类号】**R730.55;R815

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2017)12-1206-05

## Effect of the overlapping volume of target area and organs-at-risk on the automatic optimization of knowledge-based intensity-modulated radiotherapy plan for cervical cancer

MA Changsheng<sup>1</sup>, HUANG Fujing<sup>1</sup>, MA Changdong<sup>2</sup>, LUO Judong<sup>1</sup>

1. Department of Radiation Therapy, Shandong Cancer Hospital Affiliated to Shandong University, Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan 250117, China; 2. Department of Radiation Therapy, Qilu Hospital of Shandong University, Ji'nan 250012, China

**Abstract: Objective** To evaluate the feasibility of the automatic optimization of knowledge-based intensity-modulated radiotherapy (K-IMRT) plan for cervical cancer by comparing the dosimetric differences between K-IMRT plan and conventional intensity-modulated radiotherapy (C-IMRT) plan for 20 patients receiving radiotherapy for cervical cancer (part of target area overlaps with the bladder and the rectum). **Methods** Among the 110 selected cervical cancer patient undergoing radiotherapy, 100 patients served as model group for the establishment of automatic optimization model, and the another 10 cases with overlapping volume of target area and organs-at-risk (OAR) were taken as experimental group E1 (open-loop verification). In model group, 10 patients with overlapping volume of target area and OAR were selected as experimental group E2 (closed-loop verification). In both E1 and E2 groups, the automatic optimization model was used to generate K-IMRT plans which were then compared with C-IMRT plans. **Results** The target dose parameters in group E1 and the minimum dose and homogeneity index in group E2 didn't showed any significant differences between C-IMRT plans and K-IMRT plans ( $P>0.05$ ). In group E2, the maximum dose and conformity index of K-IMRT plans were significantly better than those of C-IMRT plans, with statistical differences ( $P<0.05$ ). The comparison of OAR parameters showed that compared with C-IMRT plans, K-IMRT plans showed markedly lower  $V_{20}$  of the rectal,  $V_{15}$ ,  $V_{20}$ ,  $V_{25}$  of the left and right femoral head in group E1, and had significant reductions in the  $V_{25}$ ,  $V_{30}$ ,  $V_{35}$ ,  $D_{50}$  of the bladder, the  $V_{25}$ ,  $V_{30}$  of the rectum, the  $V_{15}$ ,  $V_{20}$ ,  $V_{25}$  of the left and right femoral head in group E2 ( $P<0.05$ ). Furthermore, K-IMRT plans had a decreased monitor unit and optimization time as comparison with C-IMRT plans. **Conclusion** The automatic optimization of K-

**【收稿日期】**2017-06-25

**【基金项目】**中国博士后科学基金(2017M610430);山东省自然科学基金(ZR2016HM41, ZR2017BA024);山东省医药卫生科技发展计划项目(2016WS0553)

**【作者简介】**马长升,博士,助理研究员,研究方向:肿瘤放射物理, E-mail: machangsheng\_2000@126.com

IMRT plan is feasible for cervical cancer patients with overlapping volume of target area and OAR.

**Keywords:** cervical cancer; knowledge-based intensity-modulated radiotherapy plan; conventional intensity-modulated radiotherapy plan; radiotherapy dosage; target area; organs at risk

## 前言

放射治疗的计划优化是在靶区与危及器官之间得到满意的剂量分布而不断试错的迭代过程,每一次的迭代都可看做是为达到最终剂量分布的“经验”积累,是否可将这些“经验”建立成模型对剂量分布进行限制?这就是瓦里安医疗系统公司在放射治疗中引入的经验引导治疗计划过程(Knowledge-based Radiotherapy, KBRT)——将过去获得的治疗经验融入到对新患者的治疗过程中。KBRT的概念最初由美国Duke大学的研究团队提出:利用大量既往同类计划训练拟合模型;将通过验证的模型用于评估此后新患者解剖结构和处方剂量等信息,尤其是靶区和危及器官的距离及交错情况等;模型依此预测该病例可能达到的剂量体积直方图(DVH)目标参数<sup>[1]</sup>。

瓦里安公司的KBRT过程将危及器官分割为4部分(图1):(1)射野外,仅受到散射剂量;(2)叶片间,受照剂量水平较低;(3)射野内,受照剂量水平影响明显;(4)靶区重叠,受照剂量与靶区剂量相当。其中,影响靶区剂量分布最重要的是靶区与危及器官重叠部分,在满足靶区剂量要求的同时要考虑危及器官受量。本研究针对临床这一特殊情况,通过比较20例宫颈癌术后患者(靶区与膀胱、直肠重叠)经验引导调强计划(K-IMRT)和传统调强计划(C-IMRT)的剂量学差异,探讨靶区与危及器官重叠体积对宫颈癌K-IMRT计划自动优化的影响。

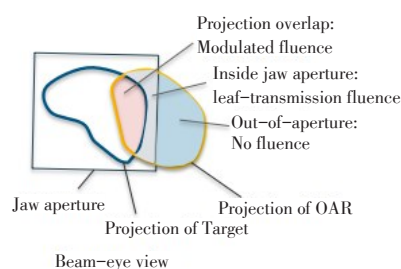


图1 KBRT将危及器官分割为4部分  
Fig.1 Four segmented parts of organs-at-risk (OAR)  
in knowledge-based radiotherapy (KBRT) plan

## 1 对象与方法

### 1.1 基本资料

随机选取2014-05-01至2015-07-01在山东省肿瘤医院的110例接受调强放射治疗的宫颈癌患者,患

者年龄30~65岁,中位年龄52岁。根据2009年国际妇产科联盟(FIGO)妇科肿瘤临床分期规范,其中IB期33例,IIA期77例。所有患者调强计划在Eclipse计划系统生成,均采用6 MV能量的X射线、7野均分角度(可存在1°~2°偏差)、AAA (Anisotropic Analytical Algorithm)算法,计算网格为2.5 mm。计划剂量为36~54 Gy。

### 1.2 病例分组

选取宫颈癌患者中10例靶区与危及器官有重叠体积患者作为实验组E1,其余患者作为模型组进行自动优化模型的建立。另外模型组病例中选取10例靶区与危及器官有重叠体积患者作为实验组E2。将E1、E2组患者计划处方剂量为1.8 Gy×20次。

### 1.3 模型建立

研究采用Eclipse 13.5计划系统。将模型组100例患者调强计划的影像图像、勾画轮廓、剂量、DVH等导入K-IMRT计划系统,回归分析各危及器官的DVH曲线,创建宫颈癌DVH预测模型。对于一个新患者,对靶区和正常组织进行匹配后,DVH预测模型会自动生成膀胱、直肠、左右股骨头的照射剂量体积范围,并给出满足当前计划的最优DVH曲线,此DVH曲线将成为下一步优化的剂量限值目标<sup>[2]</sup>。

### 1.4 模型训练及生成新计划

对于初步建立的模型,需要进一步检查并分析以排除由于数据导入、靶区及危及器官结构匹配、处方剂量等步骤可能带来的问题,重点查看以下参数:(1)残差散点图反映DVH真实值和预测值的差异;(2)回归曲线反映主要几何特征与DVH之间的相互关系;(3)危及器官几何分布盒子图反映用于模型训练计划的解剖结构特点;(4)野内区DVH分布图反映野内DVH真实值与预测值的相互关系;(5)训练日志文件记录拟合结果统计特征。为检测离群值或强影响点设置如下阈值: Cook's distance value(CD)>4, modified Z-score>3.5, student residual(SR)>3, areal difference of estimate(dA)>3。模型训练完成后,将E1、E2组患者采用相同的射野角度、处方剂量、计算方法,利用宫颈癌DVH预测模型,自动完成新计划优化。自动完成计划优化的过程,如果K-IMRT计划使用者所设定的临床目标和优化算法冲突时,自动计划预测目标需要物理师对靶区和危及器官进行权重调整。

## 1.5 计划评估

(1)计划靶区:根据ICRU 83号报告,利用计划DVH评估靶区最大受照剂量( $D_{\max}$ )、最低受照剂量( $D_{\min}$ )、靶区剂量均匀性指数(Homogeneity Index, HI)和适形度指数(Conformity Index, CI)。HI =  $(D_{\max} - D_{\min}) / D_{\text{mean}}$ ,  $D_{\max}$ 定义为2%的靶区体积所接受的照射剂量,  $D_{\min}$ 定义为98%的靶区体积所接受的照射剂量, HI值越小,说明均匀性越好<sup>[3]</sup>。CI =  $(V_{T, \text{ref}} / V_T) \times (V_{T, \text{ref}} / V_{\text{ref}})$ ,  $V_{T, \text{ref}}$ 为参考等剂量线所包绕的靶体积,  $V_T$ 为靶体积,  $V_{\text{ref}}$ 为参考等剂量线下的总体积, CI值区间范围0~1, CI值越接近1表示靶区适形度越好<sup>[4]</sup>。(2)危及器官:文献报道膀胱和直肠毒性反应发生的概率与受照剂量体积相关,故膀胱、直肠、左右股骨头的剂量指标评价 $D_{50}$ ( $x\%$ 体积所接受的照射剂量为 $D_x$ ), 体积指标采用 $V_{15}$ 、 $V_{20}$ 、 $V_{25}$ 、 $V_{30}$ 和 $V_{35}$ (接受 $x$  Gy照射的体积百分比 $V_x$ )。(3)机器跳数(Monitor Unit, MU)为所有射野机器跳数相加的总数。(4)计划优化时间。

## 1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件进行数据分析。两种调强计划剂量差异采用配对 $t$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

# 2 结果

## 2.1 靶区与危及器官重叠体积

模型组、E1组、E2组靶区平均体积分别为(1 075.32±104.10)、(875.71±215.37)、(962.64±175.63)  $\text{cm}^3$ , 靶区与膀胱重叠体积E1组、E2组分别为(14.25±10.37)、(15.00±17.38)  $\text{cm}^3$ , 靶区与直肠重叠体积分别为(12.56±2.38)、(13.77±6.36)  $\text{cm}^3$ 。

## 2.2 两种调强计划的靶区剂量参数比较

如图2所示,两组靶区剂量参数相比, E2组K-IMRT计划的 $D_{\max}$ 、CI明显好于C-IMRT计划, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。K-IMRT与C-IMRT计划在E1组各项靶区剂量参数及E2组 $D_{\min}$ 、HI无明显差异, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

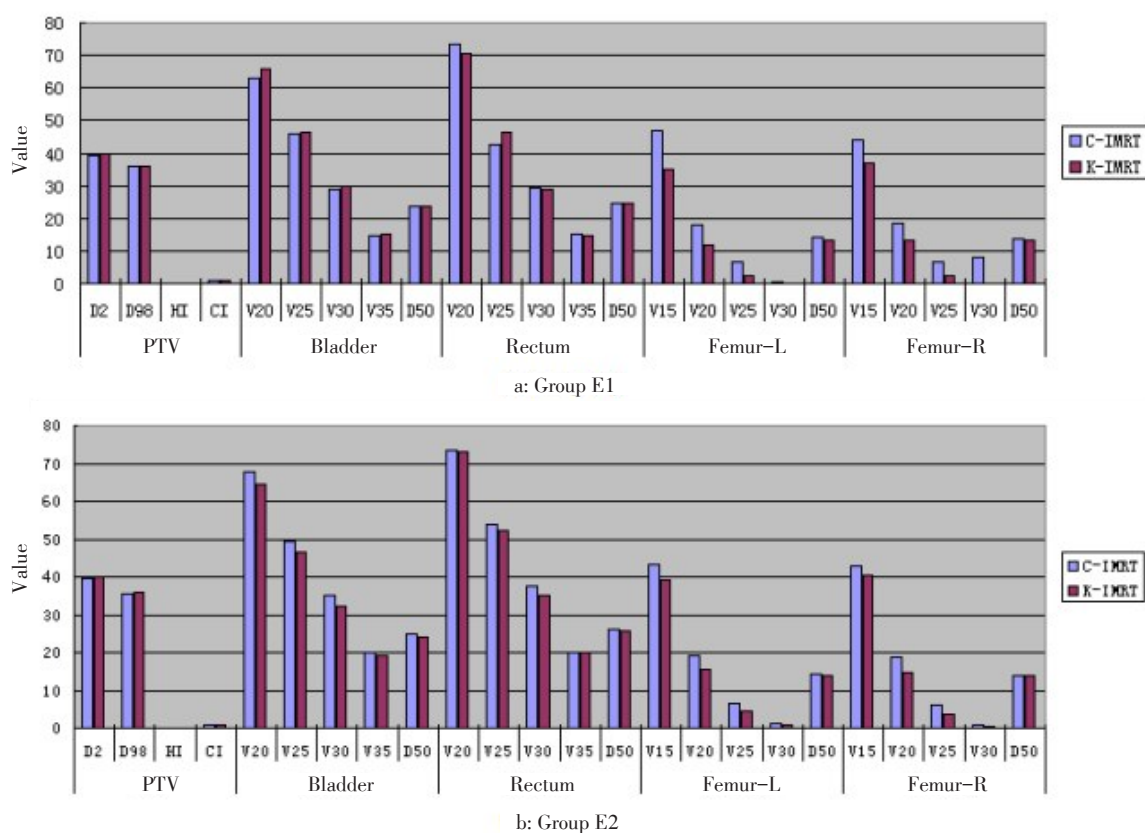


图2 E1、E2测试组K-IMRT靶区和危及器官剂量体积指标与C-IMRT计划比较

Fig.2 Comparison of dose-volume indexes of PTV and OAR between C-IMRT plan and K-IMRT plan in group E1 and E2

## 2.3 两种调强计划的危及器官剂量参数比较

如图2所示,两组危及器官各参数相比, E1组直肠 $V_{25}$ 、 $V_{30}$ 、 $V_{35}$ 、 $D_{50}$ , 直肠 $V_{25}$ 、 $V_{30}$ , 左右股骨头 $V_{15}$ 、 $V_{20}$ 、 $V_{25}$ , K-IMRT计划较C-IMRT计

划明显减少, 差异有统计学差异( $P < 0.05$ )。E2组膀胱 $V_{25}$ 、 $V_{30}$ 、 $V_{35}$ 、 $D_{50}$ , 直肠 $V_{25}$ 、 $V_{30}$ , 左右股骨头 $V_{15}$ 、 $V_{20}$ 、 $V_{25}$ 的K-IMRT计划较C-IMRT计划明显减少, 差异有统计学

差异( $P<0.05$ )。两组 KBRT 与 C-IMRT 计划在膀胱、直肠、左右股骨头余评价指标剂量参数无明显差异,无统计学意义( $P>0.05$ )。

2.4 机器跳数 MU

如表 1 所示,两组 K-IMRT 计划的 MU 较 C-IMRT 计划均明显减少,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。表 1 中的所有数据为 K-IMRT 计划减去 C-IMRT 计划的值。

表 1 E1 组、E2 组 K-IMRT 和 C-IMRT 计划受照剂量差异统计学分析  
Tab.1 Statistical analysis of differences in irradiation dose between K-IMRT and C-IMRT in group E1 and E2

Parameters		E1 group	P value	E2 group	P value
PTV	D <sub>2</sub> /cGy	-38.66±45.37	0.187	-34.87±14.41	0.001
	D <sub>98</sub> /cGy	-23.26±45.16	0.079	15.08±30.65	0.071
	HI	-0.01±0.02	0.070	-0.01±0.02	0.061
	CI	-0.02±0.04	0.069	-0.02±0.02	0.012
Bladder	V <sub>20</sub> /%	-2.65±8.25	0.052	3.33±6.70	0.051
	V <sub>25</sub> /%	-0.22±6.35	0.090	2.85±8.40	0.011
	V <sub>30</sub> /%	-0.78±4.31	0.076	2.73±7.86	0.001
	V <sub>35</sub> /%	-0.36±2.39	0.053	0.79±4.47	0.032
	D <sub>50</sub> /cGy	-0.19±2.24	0.083	2.63±3.81	0.010
Rectum	V <sub>20</sub> /%	2.85±11.66	0.013	0.28±7.11	0.072
	V <sub>25</sub> /%	-3.79±13.44	0.062	1.41±9.02	0.033
	V <sub>30</sub> /%	0.77±11.34	0.086	2.01±7.83	0.021
	V <sub>35</sub> /%	0.59±6.75	0.165	-0.12±3.81	0.118
	D <sub>50</sub> /cGy	0.15±2.93	0.292	1.94±2.23	0.350
Femur head-left	V <sub>15</sub> /%	11.93±13.72	0.024	4.20±17.47	0.046
	V <sub>20</sub> /%	6.14±6.36	0.047	3.87±9.67	0.037
	V <sub>25</sub> /%	4.14±1.64	0.005	2.06±4.34	0.017
	V <sub>30</sub> /%	0.35±0.78	0.074	0.53±1.01	0.132
	D <sub>50</sub> /cGy	1.27±1.45	0.122	36.88±22.01	0.069
Femur head-right	V <sub>15</sub> /%	7.08±11.13	0.028	2.48±17.63	0.036
	V <sub>20</sub> /%	5.39±4.92	0.040	3.99±9.04	0.016
	V <sub>25</sub> /%	4.26±3.33	0.046	2.65±3.94	0.043
	V <sub>30</sub> /%	7.87±15.74	0.326	0.64±1.15	0.113
	D <sub>50</sub> /cGy	0.71±1.26	0.079	6.19±19.57	0.063
MU		446.40±113.17	0.001	295.40±216.69	0.002

K-IMRT: Knowledge-based intensity-modulated radiotherapy; C-IMRT: Conventional intensity-modulated radiotherapy;  
PTV: Planning target volume; MU: Monitor unit; HI: Homogeneity index; CI: Conformity index

2.5 计划优化时间

K-IMRT 计划的优化时间比 C-IMRT 计划的优化时间明显缩短。C-IMRT 计划优化完成需近 2~3 h,而 K-IMRT 计划这一过程仅需 2~3 min 即可完成且不需要人工干预。

3 讨论

经验引导自动优化已被多学科的量学研究证实可改善调强计划质量<sup>[5-9]</sup>。它主要包括 DVH 预测模型的建立和训练两大方面。DVH 预测模块的建立



是对所提供的治疗计划中(最少20例)每一器官进行几何期望剂量(Geometry- Based Expected Dose, GED)计算。GED即评估靶区与危及器官的体积、彼此间距离及在此距离上的剂量分布。模型的训练即用主成分分析方法对计划的GED及DVH进行回归分析,得到每一个解剖结构的DVH与几何条件关联参数。当设计新的计划时,DVH预测模型根据患者图像上的靶区与正常组织的相互位置关系,通过关联参数推算计划结果可能的DVH波动范围,并选择其最低剂量限值作为目标优化条件。

本研究主要探讨经验引导自动优化中靶区与危及器官重叠体积对计划剂量分布的影响。结果表明,无论E1、E2组,K-IMRT计划都可得到与C-IMRT计划相似的靶区剂量分布。结合图2可以看出,E1组约有85%的危及器官评价指标K-IMRT计划低于或与C-IMRT计划相似;E2组全部危及器官评价指标K-IMRT计划低于或与C-IMRT计划相似,与Appenzoller等<sup>[10]</sup>报道结果相似。另外,研究显示,与C-IMRT计划相比,K-IMRT计划最大的优势在于显著缩短计划优化时间,减少MU。本研究中与C-IMRT计划相比,E1、E2组K-IMRT计划的MU分别减少了17.3%、26.5%,计划优化时间大大缩短,提高了计划优化效率。

Good等<sup>[11]</sup>以24例前列腺癌患者为研究对象,经验引导计划与初始计划相比有34%计划膀胱的受照剂量<6%,42%计划直肠的受照剂量<10%。Yuan等<sup>[12]</sup>将K-IMRT自动优化应用于晚期肝癌、肺癌与前列腺癌容积旋转调强放疗计划优化,模型内外两对照组(无体积限制)结果与本研究结果相似。

需要注意的是本研究仅对DVH进行数字性的分析,并不能全面描述剂量实际分布情况。另外,本研究主要集中在K-IMRT计划过程的应用上,但计划质量本身同样受多方面因素的影响,如:射线能量、射野数目、射野角度、准直器角度、床角度等。已有学者研究确认射野角度对正常器官有明显影响,证实了射线入射角度的选择会影响放射治疗计划的质量<sup>[13-15]</sup>。Kim等<sup>[16]</sup>发现在肝癌逆向调强放射治疗中5个围绕靶区且相互间距小的射野较5个均分角度射野更容易降低正常肝组织受照剂量。因此,目前的K-IMRT计划主要体现在优化阶段,前期的射野角度优化还需放射物理师的手动设置,设置的标准应遵循射野四原则再加上物理师的经验。

综上所述,K-IMRT计划是大数据的一个具体应用,是将过去获得的治疗经验,融入到我们对新计划的治疗的决策当中去,在满足计划质量的同时,节省

了调强计划优化的时间,提高了计划设计效率。它在旋转调强及改变射野角度等方面的剂量学应用需要进一步探讨。

## 【参考文献】

- [1] YANG Y, FORD E C, WU B, et al. An overlap-volume-histogram based method for rectal dose prediction and automated treatment planning in the external beam prostate radiotherapy following hydrogel injection[J]. Med Phys, 2013, 40(1): 011709.
- [2] Varian Medical Systems.. Eclipse photon and electron instructions for use[M]. Palo Alto: CA, 2014: 183-213.
- [3] Varian Medical Systems. Eclipse photon and electron reference guide[M]. Palo Alto: CA, 2014: 263-348.
- [4] GOWN A M. Current issues in ER and HER-2 testing by IHC in breast cancer[J]. Mod Pathol, 2008, 21(2): S8.
- [5] BRAGG C M, CONWAY J, ROBINSON M H, et al. The role of intensity-modulated radiotherapy in the treatment of parotid tumors[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 52(3): 729-738.
- [6] CHANYAVANICH V, DAS S, LEE W, et al. Knowledge based IMRT treatment planning for prostate cancer[J]. Med Phys, 2011, 38(5): 2515-2522.
- [7] ZHU X, GE Y, LI T, et al. A planning quality evaluation tool for prostate adaptive IMRT based on machine learning[J]. Med Phys, 2011, 38(2): 719-726.
- [8] LIAN J, YUAN L, GE Y, et al. Modeling the dosimetry of organ-at-risk in head and neck IMRT planning: an inter-technique and inter-institutional study[J]. Med Phys, 2013, 40(12): 121704.
- [9] MOORE K, SCOTT BRAME R, LOW D, et al. Experience based quality control of clinical intensity modulated radiotherapy planning [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 81(2): 545-551.
- [10] APPENZOLLER L, MICHALSKI J, THORSTAD W, et al. Predicting dose-volume histograms for organs-at-risk in IMRT planning[J]. Med Phys, 2012, 39(12): 7446-7461.
- [11] GOOD D, LO J, LEE W R, et al. A knowledge-based approach to improving and homogenizing intensity modulated radiation therapy planning quality among treatment centers: an example application to prostate cancer planning[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 87(2): 176-181.
- [12] YUAN L, GE Y, LEE W R, et al. Quantitative analysis of the factors which affect the inter patient organ-at-risk dose sparing variation in IMRT plans[J]. Med Phys, 2012, 39(11): 6868-6878.
- [13] FOGLIATA A, PO-MING W, FRANCESCA B, et al. Assessment of a model based optimization engine for volumetric modulated arc therapy for patients with advanced hepatocellular cancer[J]. Radiat Oncol, 2014, 9(1): 236-249.
- [14] DJAJAPUTRA D, WU Q, WU Y, et al. Algorithm and performance of a clinical IMRT beam-angle optimization system[J]. Phys Med Biol, 2003, 48(19): 3191-3212.
- [15] NARAYANAN V K, VAITHEESWARAN R, BHANGLE J R, et al. An experimental investigation on the effect of beam angle optimization on the reduction of beam numbers in IMRT of head and neck tumors[J]. Appl Clin Med Phys, 2012, 13(4): 3912.
- [16] KIM S H, MIN K K, JI W Y, et al. The impact of beam angle configuration of intensity-modulated radiotherapy in the hepatocellular carcinoma[J]. Radiat Oncol, 2012, 30(3): 146-151.

(编辑:陈丽霞)