

基于分子动力学的后装治疗计划驻留时间优化算法

黄静¹, 吴骏翔², 吴章文¹, 龙凤翔¹, 文玉梅¹, 何冬林¹, 勾成俊¹

1. 四川大学原子核科学技术研究所辐射物理及技术教育部重点实验室, 四川 成都 610064; 2. 四川省肿瘤医院放疗科, 四川 成都 610000

【摘要】介绍一种新的基于分子动力学的用于求解驻留时间的优化算法。为了获得后装治疗中驻留时间的最优序列, 本文对用于放射治疗的基于分子动力学的调强优化算法进行了进一步发展。将投放到参考点的实际剂量与其处方剂量的差值的平方和作为目标函数, 同时考虑到后装治疗对驻留时间的特殊要求, 引入时间平滑因子的概念, 以约束驻留时间的差异, 并将其合并到总的目标函数中, 在优化过程中予以综合考虑。优化过程中, 目标函数为分子系统的系统能量, 驻留时间为分子位置。驻留时间达到最优结果时, 其系统能量最低。利用临床病例对算法的有效性进行了验证。临床病例中的数据验证表明, 该优化算法能够满足临床应用的要求。

【关键词】后装治疗计划; 分子动力学; 优化算法; 时间平滑因子; 驻留时间

【中图分类号】R815.2

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2017)04-0325-05

A classical molecular dynamics-based optimization algorithm for dwell time calculation in brachytherapy plan

HUANG Jing¹, WU Junxiang², WU Zhangwen¹, LONG Fengxiang¹, WEN Yumei¹, HE Donglin¹, GOU Chengjun¹

1. Key Laboratory of Radiation Physics and Technology, Ministry of Education, Institute of Nuclear Science and Technology, Sichuan University, Chengdu 610064, China; 2. Department of Radiotherapy, Sichuan Provincial Cancer Hospital, Chengdu 610000, China

Abstract: We propose a classical molecular dynamics (CMD)-based optimization algorithm for determining the optimal dwell time in brachytherapy. To obtain the optimal dwell time sequence, we modified the CMD-based optimization algorithm in intensity-modulated radiotherapy. With the quadratic sum of the difference between the prescribed dose and the actual dose at the reference points as the objective function and considering the requirement of dwell time in brachytherapy, we introduced the time smoothing factor to restrict the difference in the dwell time, which was merged into the total objective function. During the optimization, the objective function was the system energy of CMD, while the dwell time was the molecular position, and when the dwell time was optimal, the system energy was the lowest. The effectiveness of this modified algorithm was verified through analysis of clinical cases, and the results showed that this optimized algorithm met the requirements for clinical use.

Keywords: brachytherapy plan; classical molecular dynamics; optimized algorithm; time smoothing factor; dwell time

前言

宫颈癌是全球女性第4常见的恶性肿瘤^[1]。根据2014年世界癌症报告, 宫颈癌发生率约占女性癌症的7.9%, 死亡率约占女性癌症的7.6%^[2]。当前宫颈癌的治疗方法包括物理放射治疗(外照射、后装)、

化学药物治疗以及手术治疗^[3], 其中, 化学药物治疗中的主要化疗药物顺铂存在耐药问题^[4], 而后装放射治疗被广泛应用于宫颈癌治疗^[5-6]。后装放射治疗有放射源周围局部剂量率高、靶区外剂量下降梯度大等优点^[7]。目前, 高剂量率后装放射治疗与调强放射治疗相结合的方法是局部晚期宫颈癌根治性放疗的标准模式^[8]。放射治疗中, 人体组织主要分为3类: 靶区、敏感器官以及正常组织^[9]。放射治疗的目标是给予肿瘤靶区足够高的剂量以取得肿瘤的最大控制率, 并保护正常组织和敏感器官, 减少放疗并发症^[10]。

进行后装治疗的一个关键环节是对驻留点驻留

【收稿日期】2017-01-17

【基金项目】国家重点研发计划(2016YFC0105103)

【作者简介】黄静, 硕士研究生, 研究方向: 辐射物理与医学物理, E-mail: 854058679@qq.com

【通信作者】勾成俊, 研究员, 研究方向: 辐射物理与医学物理, E-mail: GOUCJSCU720@scu.edu.cn

时间序列的优化。在进行后装治疗前,医生会在病人的相关位置设置剂量控制点(也称剂量参考点),然后利用相关的算法,获得最优的驻留时间序列。求解驻留时间序列是一个不适定的问题,需要使用特殊的方法进行。此前,已有研究者提出了奇异值分解法^[11]、模拟退火算法^[12]、多目标优化^[13-14,9]等算法。本文旨在提出另外一种基于分子动力学的逆向求解驻留时间序列的算法。在2001年,侯氢等^[15]首次提出将分子动力学方法用于调强放射治疗中算法的优化,随后也对该方法进行了进一步的研究和发展^[16-21],并成功将其应用于放射治疗计划系统。本文根据后装治疗的特殊性,进一步发展了应用于放射治疗调强优化的分子动力学方法。在后装治疗中,为了减少剂量“热点”与“冷点”的出现概率,要求源在各驻留点的驻留时间不能存在过大的差异。为此,本文引入时间平滑因子的概念,以约束驻留时间的差异,并将其合并到总的目标函数中,在优化过程中予以综合考虑。经临床病例验证,通过调节相关参数可有效调节参考点的实际剂量与驻留点驻留时间的平滑性,取得符合临床要求的结果。

1 材料与方法

1.1 剂量计算

靶区中给定参考点的剂量用式(1)计算:

$$D_i = \sum_{j=1}^M t_j \times d_i^j \quad (1)$$

式中, D_i 表示第 i 个参考点的实际剂量; M 表示驻留点的数目; t_j 表示第 j 个驻留点的驻留时间; d_i^j 表示第 j 个驻留点对第 i 个参考点的剂量率。剂量率的计算依据 AAPM 中 TG-43 报告中线源在水模体中的剂量分布计算公式^[22]:

$$\dot{D}(r, \theta) = S_k \cdot \Lambda \cdot \frac{G_L(r, \theta)}{G_L(r_0, \theta_0)} \cdot g_L(r) \cdot F(r, \theta) \quad (2)$$

式中, S_k 为空气比释动能强度; Λ 为剂量率常数; $G_L(r, \theta)$ 为几何因子; $g_L(r)$ 为径向剂量函数; $F(r, \theta)$ 为各向异性函数; r 为任意计算点 P 到源中心点的距离, θ 为任意计算点到 P 与源中心点连线后与源长轴方向的夹角。本文中,式(2)中引用的源参数见文献[11]。

1.2 目标函数

为了优化驻留时间,我们给出目标函数:

$$O_1(\vec{t}) = \sum_{i=1}^N \omega_i \left(\sum_{j=1}^M t_j \times d_i^j - d_i^0 \right)^2 \quad (3)$$

式中, N 是参考点数目; ω_i 表示第 i 个参考点的权重; d_i^0 表示第 i 个参考点的处方剂量; $O_1(\vec{t})$ 是目标函数。

当目标函数 $O_1(\vec{t})$ 的值最小时,可以获得最优的驻留时间序列。

在后装治疗过程中,如果相邻两个驻留点的驻留时间差异过大,则容易导致剂量“热点”与“冷点”的出现。为了避免这一情况,我们增加对驻留时间的额外约束条件:

$$O_2(\vec{t}) = \sum_{j=1}^{M-1} \psi_j (t_j - t_{j+1})^2 \quad (4)$$

式中, ψ_j 为驻留点 j 和 $j+1$ 的时间平滑因子。在本文的计算中,对于所有驻留点,其时间平滑因子都取相同的值,为 ψ 。 ψ 的大小表征施源器中相邻驻留点的驻留时间的平滑程度。 ψ 越大,相邻驻留点的驻留时间的差异越小。 $t_j - t_{j+1}$ 表示相邻两个驻留点上驻留时间的差异。

考虑到驻留时间的约束条件后,目标函数被修改为:

$$O(\vec{t}) = O_1(\vec{t}) + O_2(\vec{t}) \quad (5)$$

此目标函数可以被改写为下式:

$$O(\vec{t}) = \sum_{i=1}^N \omega_i \left(\sum_{j=1}^M t_j \times d_i^j - d_i^0 \right)^2 + \sum_{j=1}^{M-1} \psi_j (t_j - t_{j+1})^2 \quad (6)$$

1.3 基于分子动力学的优化求解

为了获得最优的驻留时间序列,需要使式(6)中定义的目标函数最小。于是,对任意驻留时间 t_k , 有:

$$\frac{\partial O(\vec{t})}{\partial t_k} = 0 \quad (7)$$

为了利用分子动力学的方法求解最优的驻留时间序列,我们定义目标函数为系统的能量,驻留时间为系统中原子的位置,并定义目标函数对第 k 个驻留点的驻留时间的偏微分为第 k 个原子的作用力,即:

$$f_k = - \frac{\partial O(\vec{t})}{\partial t_k} \quad (8)$$

式(8)可以进一步写为:

$$f_k = -2 \sum_{j=1}^M \overline{D}_{kj} t_j + 2 \sum_{i=1}^N \omega_i d_i^k d_i^0 - \psi_j (-t_{k-1} + 2t_k - t_{k+1}) \quad (9)$$

式中, $\overline{D}_{kj} = \sum_{i=1}^N \omega_i d_i^k d_i^j$ 。并定义原子质量为:

$$m_k = \sum_{j=1}^M \overline{D}_{kj} \quad (10)$$

这样,就可以利用分子动力学中的迭代关系获得最优的时间序列:

$$\begin{cases} t_k^{n+1} = t_k^n + v_k^n \Delta \tau + \frac{1}{2} \frac{f_k}{m_k} \Delta \tau^2 \\ v_k^{n+1} = v_k^n + \frac{f_k}{m_k} \Delta \tau \end{cases} \quad (11)$$

式中, $\Delta \tau$ 是迭代过程中的虚拟时间步长; n 表示第 n

次迭代; t_k^n 表示第 k 驻留时间的第 n 次迭代值; v_k^n 表示第 k 驻留时间的第 n 次迭代的速度。

2 病例选择

2.1 后装源

在本研究中使用长度为 3.5 mm、直径为 0.6 mm 的 ^{192}Ir 放射源, 其周围由长度为 4.60 mm、外径为 0.85 mm 的不锈钢包裹^[23]。 ^{192}Ir 普遍用于高剂量率后装治疗系统, 能够发射出不同能量的 γ 射线, 其平均能量为 360 keV, 半衰期为 74 d^[24], 新装源的活度接近 370 GBq(10 Ci)。

2.2 病例信息

为了研究的顺利进行, 本文的算法被集成到研究用的 Fonics 三维放射治疗计划系统中。研究中所使用的病例均为临床病例。采用固定施源器后层间距为 3 mm 的 CT 图像, 临床医生在临床使用的系统上勾画靶区以及直肠、膀胱等危及器官。大体肿瘤区的体积范围为 78.85~136.34 cm³, 临床靶区的体积范围为 217.39~259.38 cm³, 膀胱体积范围为 214.27~

283.48 cm³, 直肠体积范围为 60.94~103.63 cm³。包含解剖信息的 DICOM-RT 数据被导入到 Fonics 系统中, 并在临床物理师的指导下进行驻留时间的优化。

本文在临床病例中选择 20 例病例进行研究, 并任意选择其中 4 例临床病例在结果中讨论, 所有的病例具有相似的结果。

3 结果与讨论

3.1 处方剂量与权重影响

在临床实践中, 后装放射治疗单次剂量为 500~800 cGy 都是可行的^[25]。在本项研究中, 将各个参考点的处方剂量设置为 600 cGy。现将时间平滑因子设置为 0.5, 各个参考点权重均为 1。发现个别参考点的实际剂量与处方剂量差异较大, 如病例 1 中, 1st、3rd、20th; 病例 2 中, 1st、17th、19th; 病例 3 中, 1st、18th、20th; 病例 4 中, 1st、4th、17th、19th。将剂量偏移处方剂量较大的参考点的权重增大到 5, 再次优化。表 1 所示结果表明, 参考点的权重可以有效控制实际投放到参考点的剂量, 以达到临床需要。

表 1 比较权重对参考点剂量的影响

Tab.1 Comparison of the reference point doses with different weights

Reference point	P/cGy	Case a		Case b		Case c		Case d	
		A	B	A	B	A	B	A	B
1	600.00	<u>556.16</u>	<u>574.19</u>	<u>563.60</u>	<u>587.41</u>	<u>562.37</u>	<u>585.29</u>	<u>562.66</u>	<u>572.27</u>
2	600.00	591.64	597.21	597.47	610.17	592.11	610.66	586.97	593.00
3	600.00	<u>636.67</u>	<u>626.20</u>	621.81	631.45	629.17	643.71	619.53	622.13
4	600.00	626.99	618.89	628.64	636.23	624.12	631.45	<u>637.35</u>	<u>632.91</u>
5	600.00	607.96	607.41	599.22	602.42	608.36	612.27	599.32	577.74
6	600.00	587.30	581.19	589.72	583.75	593.40	588.66	600.44	585.76
7	600.00	571.64	561.81	577.53	568.28	574.23	563.46	592.37	580.34
8	600.00	583.52	570.53	592.35	588.43	581.33	573.08	581.28	569.37
9	600.00	601.95	597.74	607.34	609.14	601.89	602.65	592.66	585.19
10	600.00	624.20	637.40	623.35	632.48	618.73	627.97	609.34	618.23
11	600.00	628.95	645.09	614.41	619.55	623.50	638.33	613.33	631.92
12	600.00	601.15	604.18	594.86	596.67	613.71	611.74	609.76	617.90
13	600.00	578.53	568.35	579.30	572.59	582.88	575.06	605.79	594.73
14	600.00	574.91	560.76	579.64	558.78	570.35	559.98	584.95	571.32
15	600.00	588.60	582.06	599.59	599.21	585.62	571.90	584.17	576.20
16	600.00	609.17	613.91	621.11	622.29	603.77	602.98	591.01	585.05
17	600.00	629.78	639.48	<u>631.97</u>	<u>623.27</u>	626.87	625.86	<u>627.92</u>	<u>606.99</u>
18	600.00	625.83	640.00	605.34	599.21	<u>636.11</u>	<u>627.55</u>	610.84	608.23
19	600.00	591.15	609.12	<u>556.22</u>	<u>577.40</u>	596.83	596.84	637.19	631.81
20	600.00	<u>563.02</u>	<u>584.91</u>	-	-	<u>554.06</u>	<u>572.86</u>	593.84	596.03
21	600.00	-	-	-	-	-	-	562.67	569.90

P: Prescribed dose; A: Actual dose with the same weight factor of 1; B: Actual dose when some of the weight factors increase to 5. The data underlined indicated a change of the weight factor.

3.2 时间平滑因子对治疗计划的影响

相邻两个驻留点上驻留时间的较小差异可以有效减小剂量“热点”与“冷点”的出现概率。现在比较时间平滑因子对整个驻留时间序列变化趋势的影响。

保持处方剂量均为 600 cGy,所有参考点权重均为 1,对比时间平滑因子为 0.5 与 10.0 时的情况。

由图 1 与表 2 可以得出,增大时间平滑因子,可以降低驻留时间差异,从而控制剂量“冷点”和“热点”。

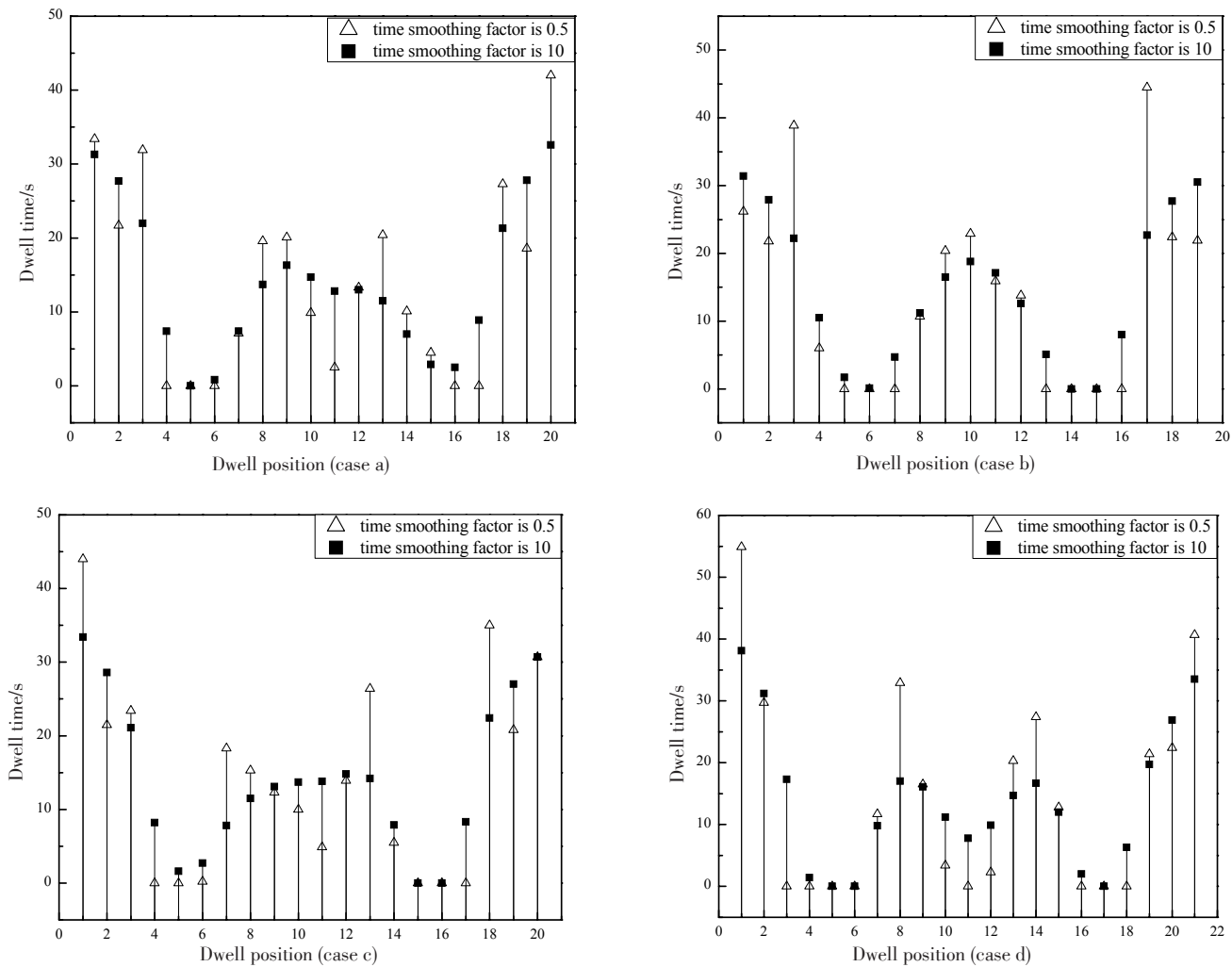


图 1 对比时间平滑因子对 a,b,c,d 四个病例驻留时间序列变化趋势的影响
Fig.1 Comparison of dwell time sequences with different time smoothing factors in cases a, b, c and d

表 2 对比驻留时间序列的相关参数随时间平滑因子的改变情况
Tab.2 Changes of the parameters of dwell time sequences with different time smoothing factors

Parameter	ψ	Case a	Case b	Case c	Case d
Longest dwell time/s	0.50	42.00	44.50	44.00	54.90
	10.00	32.60	31.40	33.40	38.10
Shortest dwell time/s	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	10.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Dwell time variance/s	0.50	164.74	192.24	175.20	258.20
	10.00	102.26	116.53	104.29	111.50
SDAP /s	0.50	189.20	173.30	186.50	216.20
	10.00	91.90	99.30	90.50	123.40

SDAP: The sum of differences in the dwell time between two adjacent positions

4 结 论

为了获得后装治疗中驻留时间的最优序列,本文对用于放射治疗的调强优化算法的分子动力学方法进行了进一步的发展。为了考虑后装治疗对驻留时间的特殊要求,引入时间平滑因子的概念,以约束驻留时间的差异,并将其合并到总的目标函数中,利用临床病例对算法的有效性进行了验证。对权重影响参考点实际剂量的分析表明,增大参考点的权重可有效调节参考点的实际剂量,使其更加趋近于处方剂量;对时间平滑因子影响驻留时间序列变化趋势的分析表明,增大时间平滑因子,可有效增强驻留时间平滑度。此外,时间平滑因子的大小也会影响实际剂量分布,在实际应用中,应在调节权重的同时加以时间平滑因子的约束以获得最优结果。

【参考文献】

- [1] 周晖,卢淮武,彭永排,等.《2015年NCCN宫颈癌临床实践指南》解读[J].中国实用妇科与产科杂志,2015,31(3):185-191.
ZHOU H, LU H W, PENG Y P, et al. 2015 NCCN cervical cancer clinical practice guidelines [J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2015, 31(3): 185-191.
- [2] World Health Organization. The global and regional burden of cancer [R]. World Cancer Report 2014, 2014.
- [3] STEVEN E W. Cervical cancer [J]. The Lancet, 2003, 361: 2217-2225.
- [4] 黄鸿鑫,童丽萍,陈晓杭,等.探究DATS通过调节ERK/NF- κ B凋亡通路和诱导自噬而抑制宫颈癌的作用机制[J].第二军医大学学报,2014,35(增刊):186-187.
HUANG H X, TONG L P, CHEN X H, et al. Study on the mechanism of DATS on the inhibition of the proliferation of cervical cancer via the regulation of ERK/NF- κ B apoptosis pathway and the induction of autophagy [J]. Academic Journal of Second Military Medical University, 2014, 35(Suppl.): 186-187.
- [5] WILLIAMSON J. Brachytherapy technology and physics practice since 1950: a half-century of progress [J]. Phys Med Biol, 2006, 51(13): R303-R325.
- [6] REN J, MENON G, SLOBODA R. Comparative evaluation of two dose optimization methods for image-guided, highly-conformal, tandem and ovoids cervix brachytherapy planning [J]. Phys Med Biol, 2013, 58(7): 2045-2058.
- [7] 孙新臣.肿瘤放射治疗物理学[M].南京:东南大学出版社,2014:299-306.
SUN X C. Radiation therapy physics [M]. Nanjing: Southeast University Press, 2014: 299-306.
- [8] 李小文,高冬梅,阿依努尔·色义提.宫颈癌CT引导的三维插植腔内后装放疗中膀胱壁、直肠壁受照剂量的评价[J].新疆医科大学学报,2014,37(10):1329-1333.
LI X W, GAO D M, AYINUER S. Evaluation on the bladder and rectum dose in CT image-based interstitial brachytherapy for advanced cervical carcinoma [J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2014, 37(10): 1329-1333.
- [9] RUOTSALAINEN H, MIETTINEN K, PALMGREN J, et al. Interactive multiobjective optimization for anatomy-based three-dimensional HDR brachytherapy [J]. Phys Med Biol, 2010, 55(16): 4703-4719.
- [10] YUE N, ROBERTS K, SON H, et al. Optimization of dose distributions for bifurcated coronary vessels treated with catheter-based photon and beta emitters using the simulated annealing algorithm [J]. Med Phys, 2004, 31(9): 2610-2622.
- [11] NATH R, ANDERSON L L, LUXTON G, et al. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: Recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No.43 [J]. Med Phys, 1995, 22(2): 209-234.
- [12] LESSARD E, POULIOT J. Inverse planning anatomy-based dose optimization for HDR- brachytherapy of the prostate using fast simulated annealing algorithm and dedicated objective function [J]. Med Phys, 2001, 28(5): 773-779.
- [13] MILICKOVIC N, LAHANAS M, PAPAGIANNOPOULOU M, et al. Multiobjective anatomy-based dose optimization for HDR-brachytherapy with constraint free deterministic algorithms [J]. Phys Med Biol, 2002, 47(13): 2263-2280.
- [14] LESSARD E, HSU I, AUBRY J, et al. Multiobjective inverse planning optimization: adjustment of dose homogeneity and urethra protection in HDR-brachytherapy of the prostate [J]. Med Phys, 2006, 33(6): 2124.
- [15] HOU Q, WANG Y. Molecular dynamics used in radiation therapy [J]. Phys Rev Lett, 2001, 87(16): 168101.
- [16] HOU Q, WANG J, CHEN Y, et al. An optimization algorithm for intensity modulated radiotherapy-the simulated dynamics with dose-volume constraints [J]. Med Phys, 2003, 30(1): 61-68.
- [17] HOU Q, WANG J, CHEN Y, et al. Beam orientation optimization for IMRT by a hybrid method of the genetic algorithm and the simulated dynamics [J]. Med Phys, 2003, 30(9): 2360-2367.
- [18] HOU Q, ZHANG C, WU Z, et al. A method to improve spatial resolution and smoothness of intensity profiles in IMRT treatment planning [J]. Med Phys, 2004, 31(6): 1339-1347.
- [19] 李霞,吴章文,侯氢,等.头颈部肿瘤静态调强中强度分级数的研究 [J].中国医学物理学杂志,2010,27(4):1964-1968.
LI X, WU Z W, HOU Q, et al. The study of the intensity discrete level in the static IMRT plans for the head and neck cancer [J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2010, 27(4): 1964-1968.
- [20] 李霞,张树芝,吴章文,等.基于GPU的快速调强算法研究[J].核技术,2012,35(4):297-300.
LI X, ZHANG S Z, WU Z W, et al. A fast implementation of IMRT algorithm by the GPU [J]. Nuclear Techniques, 2012, 35(4): 297-300.
- [21] 勾成俊,杨晓霞,王阔,等.模拟动力学方法应用于调强放射治疗的研究 [J].四川大学学报(自然科学版),2011,48(1):109-115.
GOU C J, YANG X X, WANG G, et al. The study on an intensity modulated radiotherapy method-the simulated dynamics algorithm [J]. Journal of Sichuan University (Natural Science Edition), 2011, 48(1): 109-115.
- [22] RIVARD M J, COURSEY B M, DEWERD L A, et al. Update of AAPM task group No. 43 report: a revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations [J]. Med Phys, 2004, 31(3): 633-674.
- [23] GRANERO D, PÉREZ-CALATAYUD J, CASAL E, et al. A dosimetric study on the Ir-192 high dose rate flexisource [J]. Med Phys, 2006, 33(12): 4578-4582.
- [24] 胡逸民.肿瘤放射物理学[M].北京:原子能出版社,1999:101-102.
HU Y M. Radiation oncology physics [M]. Beijing: Atomic Energy Press, 1999: 101-102.
- [25] BERIWAL S, DEMANES D, ERICKSON B, et al. American brachytherapy society consensus guidelines for interstitial brachytherapy for vaginal cancer [J]. Brachytherapy, 2012, 11(1): 68-75.

(编辑:谭斯允)