

基于蒙特卡罗模拟的直肠癌术前容积调强放射治疗计划剂量验证

姚凯宁¹, 岳海振¹, 王若曦¹, 王美娇¹, 弓健¹, 龚丽青², 张艺宝¹, 吴昊¹

1. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所放疗科, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142; 2. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所营养科, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142

【摘要】目的:通过蒙特卡罗模拟评价基于各向异性解析算法(AAA)直肠癌术前容积调强放射治疗计划(VMAT)的剂量计算精度。**方法:**选取20例基于AAA和RapidPlan模型优化的直肠癌术前VMAT计划,通过对比蒙特卡罗模拟与治疗计划计算结果的平均剂量体积直方图、靶区适形度指数(CI)、靶区均匀性指数(HI)和Gamma 3D通过率等参数,评估基于AAA的VMAT治疗计划剂量计算的精度。**结果:**两种Gamma 3D评估策略通过率的均值与标准差分别为 $97.58\% \pm 0.47\%$ (Max Dose方法)、 $92.46\% \pm 1.76\%$ (Local Dose方法),且差异具有统计学意义($P < 0.05$);对PTV和PGTV的CI、 D_{min} 和膀胱的 $D_{50\%}$ 、 D_{mean} 等不符合正态分布的参数做相关样本非参数检验,除PGTV的CI和 D_{min} 外,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);其他服从正态分布的参数做配对样本 T 检验,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**Rapidplan模型计划在低剂量区通过率较低,说明AAA射野边缘低剂量区计算偏差较大;靶区 D_{min} 与AAA的精度较为相关,CI和HI相对于蒙特卡罗模拟结果有一定差异;AAA在股骨头和膀胱的 $D_{50\%}$ 、 D_{mean} 相对蒙特卡罗模型有不同程度的低估。

【关键词】蒙特卡罗模拟;RapidPlan模型;Gamma 3D分析;容积调强放射治疗;各向异性解析算法

【中图分类号】R312;R811.1

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2020)05-0529-06

Dosimetric verification of preoperative volumetric modulated arc therapy for rectal cancer based on Monte Carlo simulation

YAO Kaining¹, YUE Haizhen¹, WANG Ruoxi¹, WANG Meijiao¹, GONG Jian¹, GONG Liqing², ZHANG Yibao¹, WU Hao¹

1. Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Department of Radiotherapy, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China; 2. Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Department of Nutrition, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Abstract: Objective To evaluate the precision of anisotropic analytical algorithm (AAA) for the dose calculation of preoperative volumetric modulated arc therapy (VMAT) plans for rectal cancer by Monte Carlo simulation. **Methods** Twenty preoperative VMAT plans for rectum cancer which was optimized using AAA and RapidPlan model were analyzed. The precision of AAA for the dose calculation of VMAT plans was evaluated by the comparison of the mean dose-volume histogram, conformity index (CI), homogeneity index and Gamma 3D passing rate between Monte Carlo simulation and plan calculation results. **Results** The Gamma 3D passing rates were $97.58\% \pm 0.47\%$ and $92.46\% \pm 1.76\%$ for Max Dose method and Local Dose method, respectively, with statistical significance ($P < 0.05$). The results of non-parametric test on the parameters that did not conform with normal distribution such as the CI and D_{min} of PTV and PGTV, the $D_{50\%}$ and D_{mean} of bladder showed that except for the CI and D_{min} of PGTV, there were statistical differences ($P < 0.05$), while the results of paired T -test on the other parameters that conformed with normal distribution showed there were significant differences in each parameters ($P < 0.05$). **Conclusion** Rapidplan plan has a low passing rate in low dose region, which indicates AAA has a large calculation deviation at the edge of low dose region. The D_{min} of target areas is more related to the accuracy of AAA; and the CI and homogeneity index in Rapidplan plan are different from those in Monte Carlo simulation. Compared with Monte Carlo simulation, AAA underestimates the D_{mean} and $D_{50\%}$ of femoral head and bladder.

Keywords: Monte Carlo simulation; RapidPlan model; Gamma 3D analysis; volumetric modulated arc therapy; anisotropic analytical algorithm

【收稿日期】2019-12-11

【基金项目】北京市属医院科研培育计划项目(PX2019042);北京市自然科学基金(1202009);中央高校基本科研业务费/北京大学临床医学+X青年专项(PKU2020LCXQ019)

【作者简介】姚凯宁,硕士研究生,研究方向:放射治疗物理学, E-mail: kainingyao@163.com

【通信作者】吴昊,高级工程师,研究方向:医学物理, E-mail: 13552661030@139.com

前言

自2012年开始,不断有人将机器学习技术应用到放射治疗计划的设计,瓦里安的RapidPlan就是其中之一。RapidPlan自应用到放疗计划中以来,在计划设计的质量、效率以及一致性等方面显示出优势。文献[1-2]提示基于先验知识的RapidPlan模型的直肠癌术前计划相对于人工计划在靶区适形度、靶区均匀性和危及器官限量等方面使患者获益。直肠癌术前所采用容积调强放射治疗(VMAT)计划包含较多影响剂量计算和剂量传递精度与效率的因素,如各向异性解析算法(AAA)精度、剂量率、机架或MLC等机械到位精度、调制指数等^[3-4]。鉴于VMAT计划的复杂性和AAA在极限条件下,如骨和空腔区域的剂量计算精度较低,患者治疗计划在治疗前的验证显得尤为重要^[5-6]。研究表明蒙特卡罗模拟是验证临床治疗计划的金标准,可以对临床治疗计划进行术前和术后的验证^[7-8]。本研究目的在于比较蒙特卡罗验证模拟与基于RapidPlan模型的直肠癌术前VMAT计划三维剂量和剂量体积直方图(DVH)统计学差异,以综合评价智能计划的剂量传递精度。

1 材料与方法

1.1 RapidPlan模型VMAT计划

北京大学肿瘤医院直肠癌术前同步推量SIB VMAT模型的建立方法、统计确认及验证结果详见文献[9-10]报道和中文核心期刊报道^[11-12],现简要总结如下:(1)81例计划经高年资物理师逐一精修后导入RapidPlan系统进行模型训练,其中处方剂量、解剖结构、布野方式、剂量分布等关键数据被自动提取并拟合成DVH预测模型;(2)所有计划均设置为单弧(179°~181°)、10 MV光子线、准直器旋转角度设置为5°,在TrueBeam加速器(Millennium 120 MLC)上完成计划,95%的计划肿瘤靶区(PGTV)及计划靶区(PTV)分别满足50.6和41.8 Gy的处方剂量,剂量分次为22次。PTV和PGTV体积分别为(1 112.20±205.05)、(172.88±93.88) cc。

1.2 蒙特卡罗模拟

本研究蒙特卡罗模拟系统采用BEAMnrc/DOSXYZnrc软件模拟,文献[9-10]描述了建模过程和模型训练、绝对剂量刻度及其应用相关信息。为了提高模拟效率,本研究BEAMnrc程序采用Varian公司官网提供的TrueBeam加速器铅门以上的机模型生成的相空间文件作为BEAMnrc程序SOURCE 21的入射源,DOSXYZnrc程序采用SOURCE 9(机头BEAM模型)输入源这种共享程序库(shared library)的方式,避免因相

空间文件内粒子数较少而被重复使用所造成的非完全独立事件误差^[11-12]。由CTcreate产生的egsphant文件中体素大小为0.3 cm×0.3 cm×0.3 cm,入射粒子数设置为 5×10^9 ,保证剂量计算结果的不确定度控制在<1%以内。

1.3 实验流程

在Eclipse 13.6治疗计划系统中将由AAA计算完成的20例患者VMAT计划的RT Plan、RT Dose、RT Image、RT Structure等以DICOM RT格式导出并输入蒙特卡罗模拟系统,将模拟得到三维剂量(3D Dose)格式的文件通过Python3.5程序编辑并保存为RT Dose格式,将RT Dose文件导入PTW公司Verisoft(版本号6.2)软件与Eclipse治疗计划的RT Dose文件进行Gamma 3D分析,从而得到该治疗计划的通过率并进行统计学分析。

将蒙特卡罗模拟计算得到的RT Dose文件通过Python3程序编辑后导入到Eclipse计划系统并统计其DVH,将结果输出为txt格式。运行MATLAB脚本对Eclipse和蒙特卡罗模拟的DVH结果进行分析,得到20例病例的平均DVH和标准差,PTV/PGTV的均匀性指数(HI)、适形度指数(CI)、 D_{max} 、 D_{mean} 、 D_{min} 和膀胱以及股骨头的 D_{mean} 、 $D_{50\%}$ 等数据。其流程如图1所示。

1.4 评价策略

对于VMAT计划的验证,VeriSoft软件采用Gamma 3D分析方法评估治疗计划的剂量传递精度。按照临床应用的常规标准,剂量误差设置为3%,距离误差标准为3 mm。将蒙特卡罗模拟的RT Dose文件作为参考分布。假设 $\gamma \leq 1$ 时,该计算点通过; $\gamma > 1$ 时,该点不通过。VeriSoft软件提供两种Gamma 3D评估分析方法,即Local Dose和Max Dose。依据Gamma分析公式判断,Max Dose方法限制条件较为宽松,通过率相对较高,尤其是对于低剂量区。Local Dose方法则对于小区域的剂量较为敏感。本研究采用Max/Local Dose、3 mm/3%的评估策略,并且不考虑小于最大剂量10%的低剂量区。

靶区的HI、CI分别由以下公式获得: $(D_{2\%}-D_{98\%})/D_{50\%}$, $CI=V_{100\%Rx}/V_{target}$;其中 $D_{x\%}$ 表示百分之x的体积对应的剂量; $V_{100\%Rx}$ 表示处方剂量所包括的体积, V_{target} 表示靶区的体积。

1.5 统计学方法

本研究采用SPSS 21.0软件对实验数据进行均值分析,对每组数据进行正态性检验(Kolmogorov-Smirnov^a检验), $P>0.05$ 为数据符合正态分布,采用配对样本T检验,反之采用相关样本非参数检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。数据的图表统计学分析则利用Matlab 2016b和SigmaPlot 10.0软件完成。

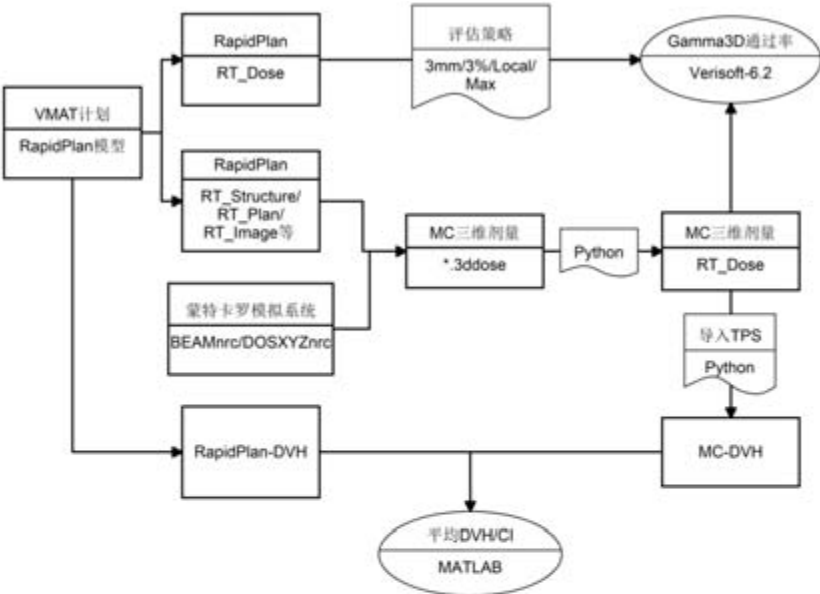


图1 实验流程图
Fig.1 Flowchart of the experiment

2 结果

2.1 Gamma 3D 分析结果

采用PTW公司VeriSoft软件对TPS和蒙特卡罗模拟产生的RT Dose文件进行Gamma 3D分析,以蒙特卡罗模拟结果作为参考分布,Max/Local Dose(3 mm/3%)两种评估策略结果及其差值如图2所示。两种评价策略的均值±标准差分别为97.58%±0.47%、92.46%±1.76%;对上述数据做一致性相关系数分析,Kolmogorov-Smirnov^a正态性检验P值分别为0.200、0.177,均大于0.05,服从正态分布;对两组数据做配对样本T检验,差异具有统计学意义(P<0.05)。

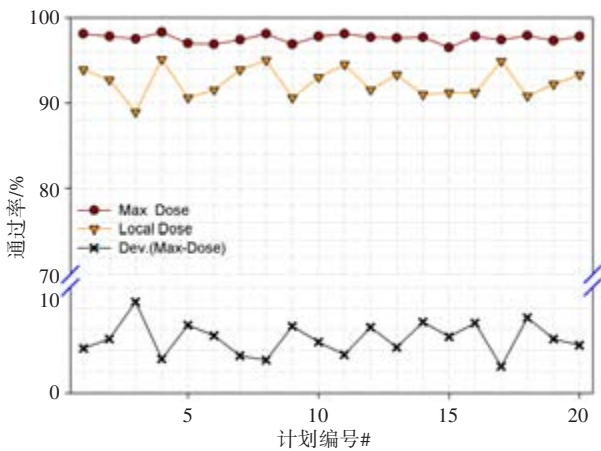


图2 20例计划两种评估方式通过率及差值比较
Fig.2 Comparison of passing rates and differences among 20 plans evaluated by different methods

2.2 Gamma 3D 评估细节

VeriSoft软件对于Gamma 3D分析具有分级对比

的功能,评价区间分别为10%、30%、50%、70%、80%、85%、90%、95%、100%,其中50%表示剂量值大于最大剂量点50%的所有剂量点;其中小于最大剂量点10%的体素不参与评估。对于同一个病人,两种评估方式(Max/Local)各Level参与评估的Voxel相同,结果如图3所示。10%~30%的低剂量区占总评估体素比值的均值±标准差为48.89%±2.28%,因此低剂量区的通过率影响全局通过率;另一方面,100%的点只有一个,对于全局通过率的影响可以忽略不计。

2.3 平均DVH

图4为20例治疗计划TPS与蒙特卡罗模拟结果的平均DVH与标准差。根据RTOG 0822报告,两组治疗计划的HI、CI、D_{mean}等参数详见表1。对表中数据做正态性检验(Kolmogorov-Smirnov^a检验),对于两组数据均符合正态分布(P>0.05)的项目行配对样本T检验,不符合正态分布(P<0.05)的项目行相关样本非参数检验,其显著性如表1所示。

3 讨论

放射治疗计划方案的质量控制是验证计划系统计算精度和加速器剂量传递精度的关键,质控方法分为3类:一类是基于验证设备,如基于探测器的绝对剂量验证、基于胶片的二维剂量验证、基于二维电离室矩阵(PTW Array/IBA Matrixx等)的二维或配合4D模体和剂量重建的三维剂量验证^[13]等;另一类是基于更为精确的算法验证,如Mobius利用卷积迭代算法(CCC)重新计算临床治疗计划,还可以根据计划执行后产生的logfile文件重建三维剂量,获取

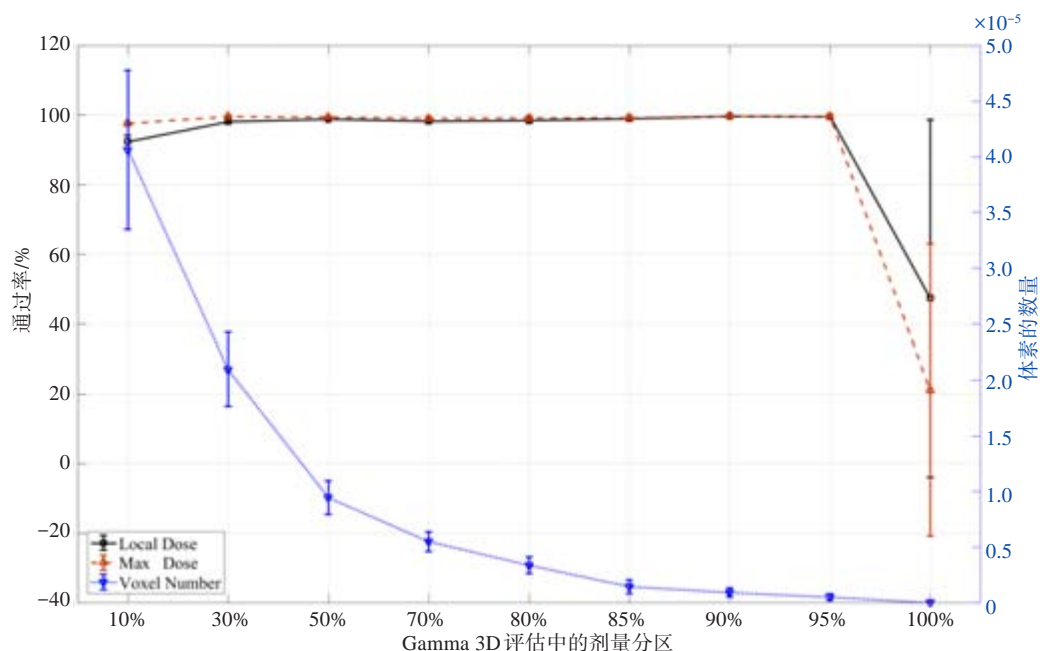


图3 不同等剂量区参与评估体素和通过率对比
Fig.3 Comparison of voxels and passing rates at different isodose areas

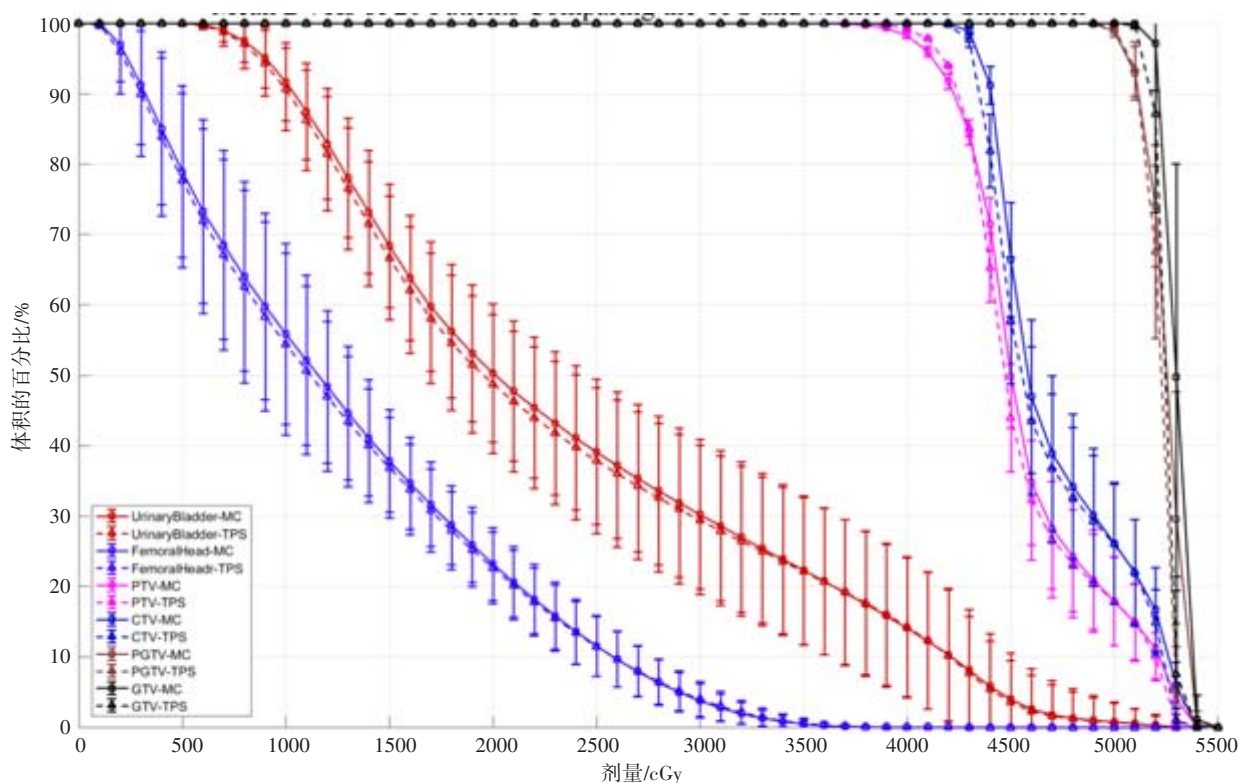


图4 20例患者TPS和蒙特卡罗计算结果的平均DVH及标准差对比
Fig.4 Comparison of mean DVH and standard deviations of 20 plans between TPS and Monte Carlo calculation

DVH对比和Gamma通过率^[14]等数据;第三类是基于出口剂量测量和三维剂量重建的方式,基于Matrixx和/或升级版Dolphin等出口剂量测量工具和基于Compass软件与CCC重建三维剂量的验证方式。以上3类均属于前瞻性离线剂量验证,目前有关基于EPID射野剂量图像的Portal Dosimetry(PD)技术做

治疗计划质量控制与质量保证的研究较多,主要包括对患者每日QA自动化系统的敏感性研究^[15-16]和基于PD技术进行载体剂量验证软件的测试评价^[17-18]。文献[19]讨论了基于EPID的载体剂量验证软件的测试与评价,局部剂量测量点的剂量对比偏差满足Gamma分析3 mm/5%或3 mm/3%的评估标准,通过

表 1 20 例 RapidPlan 模型治疗计划与蒙特卡罗模拟计算结果剂量学统计分析
Tab.1 Dosimetric statistical analysis between RapidPlan plans and Monte Carlo simulations

靶区及危及器官	RapidPlan 模型计划		蒙特卡罗模拟		t/Z 值	P 值
	均值±标准差	正态性检验	均值±标准差	正态性检验		
PTV						
HI	0.26±0.01	0.200	0.29±0.01	0.099	-17.126	0.000
CI	1.09±0.02	0.200	1.11±0.13	0.000	-3.136 ^b	0.002
D _{mean} /cGy	45.81±0.56	0.200	45.97±0.59	0.121	-6.272	0.000
D _{min} /cGy	34.50±1.43	0.041	33.63±1.27	0.200	-2.800 ^b	0.005
D _{max} /cGy	53.47±0.22	0.200	53.92±0.30	0.200	-7.784	0.000
PGTV						
HI	0.05±0.01	0.200	0.06±0.01	0.175	-12.029	0.000
CI	1.12±0.05	0.200	1.15±0.14	0.000	-0.971 ^c	0.332
D _{mean} /cGy	52.17±0.24	0.200	52.45±0.30	0.200	-9.983	0.000
D _{min} /cGy	48.40±1.01	0.006	47.99±1.13	0.047	-1.419 ^b	0.156
D _{max} /cGy	53.47±0.22	0.200	53.92±0.30	0.200	-7.784	0.000
膀胱						
D _{50%} /cGy	20.27±5.15	0.002	20.76±5.10	0.003	-3.921 ^c	0.000
D _{mean} /cGy	23.19±3.45	0.022	23.54±3.47	0.037	-3.920 ^c	0.000
股骨头						
D _{50%} /cGy	10.83±2.29	0.200	11.19±2.27	0.121	-8.494	0.000
D _{mean} /cGy	12.90±1.85	0.200	13.11±1.84	0.200	-10.122	0.000

上标 b、c 分别表示基于正秩和负秩

率可达到 92%。

蒙特卡罗算法是剂量计算的金标准,是一种前瞻性和回顾性的剂量验证方式,可以利用治疗计划参数计算三维剂量,属于单纯的治疗计划算法层面的验证;而基于 logfile 文件的验证加入了机械到位误差^[20],属于回顾性的剂量验证方式,本研究采取第一种验证方式。Gamma 3D 通过率依赖于评估标准、低剂量阈值、Max Dose 评估方式和 Local Dose 评估方式等因素。评估标准常规分为 3 种:1 mm/1%、2 mm/2%、3 mm/3%,本研究选取标准为 3 mm/3%;随着低剂量阈值的降低,通过率下降^[21],本研究定义低剂量阈值为小于最大剂量点 10% 的体素不参与评估;Max Dose,即全局归一,指采用全局最大剂量点;Local Dose,即局部归一,指采用当前计算像素的最大剂量点。本研究利用蒙特卡罗算法对基于先验知识的 RapidPlan 模型优化得到的直肠癌术前 VMAT 计划进行剂量验证,结果显示按照 Gamma 3D(3 mm/3%, suppress 10%) 的评估标准,Max Dose 评价策略通过率均高于 Local Dose 方式,且差异具有统计学意

义,其中有一例患者 Local Dose 方式通过率低于 90%,但是靶区和危及器官的剂量都可以满足临床的治疗要求。因此对于 Gamma 3D 的评估标准,本研究推荐使用 Max Dose 的评价策略。对于不同等剂量区域的通过率及参与评估剂量点的统计分析表明,低剂量区所占权重较大,对整体通过率影响也较大。

20 例患者蒙特卡罗模拟和 RapidPlan 模型的平均 DVH 和标准差以及剂量学统计学分析显示,蒙特卡罗模拟结果 DVH 曲线较高,且靶区的标准差较大,显示两种计算结果的差异性较大。蒙特卡罗模拟结果具有较好的靶区 HI 和 CI,除靶区的 D_{min} 外,靶区的 D_{mean}、D_{max} 均大于 RapidPlan 模型计划,表明治疗计划系统所采用的 AAA 在对于靶区各评估参数有不同程度的低估和高估。而对于危及器官 D_{50%}、D_{mean} 等参数均具有类似的差异,但均满足临床要求。

本研究进一步的研究方向为利用 logfile 文件和治疗过程中得到的 CBCT 图像进行三维剂量重建,分析靶区和各危及器官动态的体积变化和剂量分布情况,为临床治疗方案的修订提供参考。

4 结 论

基于AAA的Rapidplan模型智能计划基本可以满足临床要求,但需重点关注低剂量区的剂量精度和由此带来的辐射损伤及副反应等方面的风险。

【参考文献】

- [1] WU H, JIANG F, YUE H, et al. A dosimetric evaluation of knowledge-based VMAT planning with simultaneous integrated boosting for rectal cancer patients [J]. J Appl Clin Med Phys, 2016, 17(6): 78-85.
- [2] MEIJIAO W, SHA L, YULIANG H, et al. An interactive plan and model evolution method for knowledge-based pelvic VMAT planning [J]. J Appl Clin Med Phys, 2018, 19(5): 491-498.
- [3] FUSELLA M, SCAGGION A, PIVATO N, et al. Efficiently train and validate a RapidPlan model through APQM scoring [J]. Med Phys, 2018, 45(6): 2611-2619.
- [4] PARK S Y, PARK J M, KIM J I, et al. Textural feature calculated from segmental fluences as a modulation index for VMAT [J]. Phys Med, 2015, 31(8): 981-990.
- [5] TEOH M, CLARK C H, WOOD K, et al. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice [J]. Brit J Radiol, 2011, 84(1007): 967-996.
- [6] PARK J M, PARK S Y, KIM H. Modulation index for VMAT considering both mechanical and dose calculation uncertainties [J]. Phys Med Biol, 2015, 60(18): 7101-7125.
- [7] REIS C Q, NICOLUCCI P, FORTES S S, et al. Effects of heterogeneities in dose distributions under nonreference conditions: Monte Carlo simulation vs dose calculation algorithms [J]. Med Dosim, 2019, 44(1): 74-82.
- [8] TSURUTA Y, NAKAMURA M, MIYABE Y, et al. Use of a second-dose calculation algorithm to check dosimetric parameters for the dose distribution of a first-dose calculation algorithm for lung SBRT plans [J]. Phys Med, 2017: S1120179717302351.
- [9] LANDONI V, BORZI G R, STROLIN S, et al. Clinical evaluation of X-ray voxel Monte Carlo *versus* pencil beam-based dose calculation in stereotactic body radiotherapy of lung cancer under normal and deep inspiration breath hold [J]. Technol Cancer Res Treat, 2015, 14(3): 334-342.
- [10] KRIEGER T, SAUER O A. Monte Carlo-*versus* pencil-beam/collapsed-cone-dose calculation in a heterogeneous multi-layer phantom [J]. Phys Med Biol, 2005, 50(5): 859-868.
- [11] WU H, JIANG F, YUE H, et al. Applying a RapidPlan model trained on a technique and orientation to another: a feasibility and dosimetric evaluation [J]. Radiat Oncol, 2016, 11(1): 108.
- [12] HUANG Y, YUE H, WANG M, et al. Fully automated searching for the optimal VMAT jaw settings based on eclipse scripting application programming interface (ESAPI) and RapidPlan knowledge-based planning [J]. J Appl Clin Med Phys, 2018, 19(3): 177-182.
- [13] 蒋璠, 张艺宝, 岳海振, 等. 基于经验的放疗计划模型训练及其初步应用 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2016, 25(11): 1223-1227.
- JIANG F, ZHANG Y B, YUE H Z, et al. The model training of knowledge-based radiotherapy treatment planning and its preliminary application [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2016, 25(11): 1223-1227.
- [14] 岳海振, 张艺宝, 胡俏俏, 等. 6 MV 光子束均整与非均整模式蒙特卡罗模型的绝对剂量刻度与输出因子模拟 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2017, 37(1): 29.
- YUE H Z, ZHANG Y B, HU Q Q, et al. Absolute dose calibration and output factor simulation for flattened and flattening filter-free Monte Carlo model for 6 MV photon beams [J]. Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection, 2017, 37(1): 29.
- [15] LOBO J, POPESCU I A. Two new DOSXYZnrc sources for 4D monte carlo simulations of continuously variable beam configurations, with applications to RapidArc, VMAT, TomoTherapy and CyberKnife [J]. Phys Med Biol, 2010, 55(16): 4431-4443.
- [16] KAWRAKOW I, WALTERS B R. Efficient photon beam dose calculations using DOSXYZnrc with BEAMnrc [J]. Med Phys, 2006, 33(8): 3046.
- [17] LIN I K. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility [J]. Biometrics, 1989, 45(1): 255-268.
- [18] BRUSCHI A, ESPOSITO M, PINI S, et al. How the detector resolution affects the clinical significance of SBRT pre-treatment quality assurance results [J]. Phys Med, 2017: S1120179717306063.
- [19] VAZQUEZ-QUINO L A, HUERTA-HERNANDEZ C I, RANGARAJ D. Clinical experience with machine log file software for volumetric-modulated arc therapy techniques [J]. BUMC Proceedings, 2017, 30(3): 276-279.
- [20] AU I W, CIURLIONIS L, CAMPBELL N, et al. Validation of the Mobius system for patient-specific quality assurance using introduced intentional errors [J]. Australas Phys Eng S, 2016, 40(1): 1-9.
- [21] SONG J H, KIM M J, PARK S H, et al. Gamma analysis dependence on specified low-dose thresholds for VMAT QA [J]. J Appl Clin Med Phys, 2015, 16(6): 263-272.

(编辑:陈丽霞)