

几何不确定性鲁棒优化在肝癌立体定向放疗中的应用

刘登洪,王雪桃,钟仁明

四川大学华西临床医学院(华西医院)肿瘤中心放疗科(生物治疗国家重点实验室),四川 成都 610041

【摘要】目的:分析基于几何不确定性的鲁棒优化计划对肝癌立体定向放疗(SBRT)剂量分布的影响。**方法:**选取12例肝癌SBRT患者,对每例制作3个调强计划:①基于PTV(ITV-PTV 5 mm)的常规优化(PTV-Based Plan);②基于ITV非均匀几何不确定性(本中心计算的不确定性值:进出方向7 mm,左右和前后方向4 mm)的鲁棒优化(Robust Plan_{actual});③基于ITV均匀5 mm几何不确定性的鲁棒优化(Robust Plan_{5 mm})。所有计划都以95%的PTV满足处方剂量作为目标,以等中心均匀偏移4、5、7 mm计算扰动剂量评估鲁棒性。**结果:**计划①②③的均匀性指数(HI)分别为 0.083 ± 0.027 、 0.099 ± 0.035 、 0.096 ± 0.026 ,不具有统计学意义;计划①②③的适形性指数(CI)分别为 0.98 ± 0.02 、 1.02 ± 0.05 、 1.00 ± 0.04 ,计划②③相对于计划①的CI具有统计学意义。计划③的正常肝组织平均受量和 V_{2500} 相对于计划①②分别下降了4.1%、2.5%和5.4%、3.0%,且具有统计学意义($P=0.034$ 、 $P=0.021$ 和 $P=0.004$ 、 $P=0.004$),计划②相对于计划①的正常肝组织平均受量和 V_{2500} 不具有统计学意义($P=0.308$ 和 $P=0.182$),但下降了1.6%和2.5%。对于其鲁棒性,计划②③的5 mm-D_{99%}、5 mm-D_{98%}、5 mm-D_{95%}的剂量-体积直方图带宽(DVHBW)差值相对于计划①更小,随着摆位不确定度的增大,其DVHBW差值越大。**结论:**在肝脏SBRT治疗中,采用鲁棒优化能够提高靶区剂量分布质量,即使在摆位不确定度有所增加的情况下,仍可以保证ITV的剂量覆盖同时不增加正常组织的照射剂量。

【关键词】肝癌;立体定向放疗;鲁棒优化;几何不确定性

【中图分类号】R318;R811.1

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2022)02-0162-07

Application of geometric uncertainty-based robust optimization in stereotactic body radiotherapy for liver cancer

LIU Denghong, WANG Xuetao, ZHONG Renming

Department of Radiotherapy (State Key Laboratory of Biotherapy), Cancer Center, West China School of Medicine (West China Hospital), Sichuan University, Chengdu 610041, China

Abstract: Objective To analyze the effects of robust optimization plan based on geometric uncertainty on the dose distribution of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for liver cancer. **Methods** Twelve patients treated by SBRT for liver cancer were enrolled in the study. For each case, 3 different kinds of plans were designed by different optimization methods, including ① conventional optimization (PTV-Based Plan) based on PTV (ITV-PTV 5 mm), ② robust optimization (Robust Plan_{actual}) based on non-uniform geometric uncertainty for ITV (the uncertainties calculated by our center were 7 mm in superior-inferior direction, 4 mm in medial-lateral and anterior-posterior directions), ③ robust optimization (Robust Plan_{5 mm}) based on uniform geometric uncertainty of 5 mm for ITV. All plans were based on the target that 95% ITV met the prescribed dose, and the perturbation dose was calculated with uniform uncertainties of 4, 5, 7 mm from the isocenter to evaluate the robustness. **Results** The homogeneity index of plans ①②③ was 0.083 ± 0.027 , 0.099 ± 0.035 and 0.096 ± 0.026 , respectively, without statistical significance; and the conformity index of plans ②③ was 1.02 ± 0.05 , 1.00 ± 0.04 , significantly different from that of plan ① which was 0.98 ± 0.02 . Compared with those in plans ①②, the average dose to normal liver tissues in plan ③ was decreased by 4.1% and 2.5% ($P=0.034$, $P=0.021$), and V_{2500} was decreased by 5.4% and 3.0% ($P=0.004$, $P=0.004$), respectively. The average dose to normal liver tissue and V_{2500} in plan ② were not statistically different from those in plan ① ($P=0.308$ and $P=0.182$), but decreased by 1.6% and 2.5%. For robustness, the differences in dose-volume histogram bandwidth (DVHBW) of 5 mm-D_{99%}, 5 mm-D_{98%}, 5 mm-D_{95%} in plans ②③ were smaller than those in plan ①.

【收稿日期】2021-10-14

【基金项目】四川大学华西医院临床研究孵化项目(2021HXFH029);四川省科技厅重点研发项目(2021YFQ0065)

【作者简介】刘登洪, E-mail: 1098179133@qq.com

【通信作者】钟仁明, 博士, 研究方向:放射物理技术, E-mail: zrm_100@163.com

With the increase of setup uncertainty, the difference in DVHBW became greater. **Conclusion** In liver SBRT, robust optimization can optimize target dose distribution. Even if the setup uncertainty increases, it can still ensure the dose coverage of ITV, without increasing the irradiation dose to normal tissues.

Keywords: liver cancer; stereotactic body radiotherapy; robust optimization; geometric uncertainty

前言

立体定向放射治疗(SBRT)在肝癌非手术治中起着越来越重要的作用,SBRT的生存效益可与手术切除或消融治疗相类似,并可以延长患者生存期^[1-5]。SBRT的靶区剂量梯度要求非常陡峭,危及器官(OAR)照射剂量小,因此放疗过程中剂量分布对器官或靶区位置偏差十分敏感^[6-7]。

摆位误差(摆位不确定度)、密度误差和呼吸运动可能导致治疗剂量分布偏离放射治疗的计划剂量分布,4DCT可以根据临床需要生成合适的内靶区(Internal Target Volume, ITV),减小呼吸运动对肝脏放疗精度的影响^[8]。常用ITV外扩5 mm形成计划靶区(Plan Target Volume, PTV)(ITV-PTV外扩5 mm)考虑摆位引起的误差,保证ITV获得足够剂量^[9]。但是,实际放疗中患者的呼吸运动幅度与基线位置会发生改变,影像引导放疗下ITV-PTV外扩边界需要考虑补偿这种运动幅度与基线改变的不确定度。本中心数据表明在肝癌SBRT放疗中,ITV-PTV在左右(ML)和前后(AP)方向需要外扩4 mm,头脚方向(SI)外扩7 mm。这种非均匀外扩靶区体积与常规PTV均匀外扩5 mm相比增加了7.9%,这可能增加正常肝组织的受照剂量,加重放疗的毒副作用,降低疗效和患者的生存质量^[10]。因此,需要一种方法在考虑这种非均匀几何不确定性的同时尽量减少正常组织的照射剂量。鲁棒优化是一种将几何不确定性考虑在内的计划优化,通过极小极大优化方法将优化目标函数中最坏的场景进行优化,这些场景可能包括患者的摆位误差(摆位不确定度)、呼吸运动、CT密度刻度等^[11-12]。基于ITV计划的鲁棒优化可以应用于减少正常组织的剂量,同时发生摆位错误时保持剂量覆盖率^[13-15]。本文采用几何不确定性的鲁棒优化对肝癌SBRT进行计划设计,比较ITV-PTV外扩5 mm进行常规优化计划与鲁棒优化计划的剂量学差异,并分析不同摆位不确定度下剂量分布的鲁棒性。

1 材料与方法

1.1 病例选择与靶区勾画

本研究经四川大学华西伦理委员会批准,选取12例SBRT-VMAT肝癌患者进行分析,其中男5例,

女7例,中位年龄66岁,ITV体积平均值为59.85 cm³(9.35~323.93 cm³),PTV体积平均值为103.71 cm³(33.19~459.76 cm³)。患者均采用GE Revolution CT(GE Medical Systems, Milwaukee, WI)结合实时位置管理系统(Real-Time Position Management)(Varian, Palo Alto, CA)进行4DCT定位增强扫描;4DCT定位时,患者均采用仰卧位,热塑体模进行体位固定,双手上举抱头,患者上腹部体模挖空放置RPM红外反射示踪标记块,扫描层厚3 mm,后经网络将CT图像传输至RayStation治疗计划系统(TPS)(版本4.7.5, RaySearch Medical Laboratories AB, Stockholm, Sweden)进行计划设计。由经验丰富的放射治疗临床医师在20%吸气相计划CT上勾画大体靶区(Gross Target Volume, GTV),变形映射到其它时相生成ITV,ITV-PTV边界外扩5 mm。OAR勾画包括正常肝、胃、食管、脊髓。

1.2 基于ITV-PTV外扩5 mm的常规优化设计

利用Raystation计划系统设计双弧VMAT计划,先由181°顺时针方向转到30°,再由30°逆时针方向转到181°,采用卷积叠加剂量计算方法,尽量减少对侧正常组织的照射^[16]。靶区处方剂量为50 Gy,单次为10 Gy,共5次;优化的目标使95%的PTV不低于处方剂量,并将ITV的相关剂量学参数与鲁棒优化计划进行对比。PTV由ITV均匀外放5 mm得到,设计基于PTV优化的计划,记为PTV-Based Plan。OAR限量为正常肝(肝脏体积减去GTV的体积),正常肝体积超过700 mL,平均剂量小于15 Gy,正常肝体积大于800 mL,平均体积小于18 Gy^[17-18];胃、食管最大剂量均应小于30 Gy,脊髓最大剂量小于20 Gy^[19]。

1.3 基于几何不确定性鲁棒性优化设计

为了在常规外扩边界不起作用的情况下创建稳健性计划,Raystation提供了一种极小极大的优化方法,将目标函数中最坏的场景进行优化,实现了鲁棒性的优化方法,该方法明确地考虑了可能存在误差的影响,然后,优化引擎将努力寻找能够抵御这些影响的计划。其具体公式为:

$$\min_x X \max_s S \sum_{i=1}^n W_i f_i(d(x; s))$$

(1)

其中,W代表权重,f是目标函数,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

一种特定的误差情况,如摆位、组织密度或者定位图像畸变等不确定性情况; X 是一组可行变量(如IMRT叶片位置及子野权重,或者IMRP中的束斑权重); $d(x; s)$ 是以变量 x 和场景 s 为函数的剂量分布。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 $\sum Wf_i(d(x; s))$ 。最大误差情形即是 $\max \sum Wf_i(d(x; s))$ 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 $\min \max \sum Wf_i[d(x; s)]$ 。

本文鲁棒性优化计划包括基于ITV非均匀几何不确定性(本中心计算的不确定性值:进出方向7 mm,左右和前后方向4 mm)的鲁棒优化(图1a),记为Robust Plan_{actual};基于ITV均匀5 mm几何不确定性的鲁棒优化,记为Robust Plan_{5 mm}(图1b)。靶区处方剂量、计划目标以及危及器官受量,设置方法同本文1.2节相同且剂量计算算法相同。

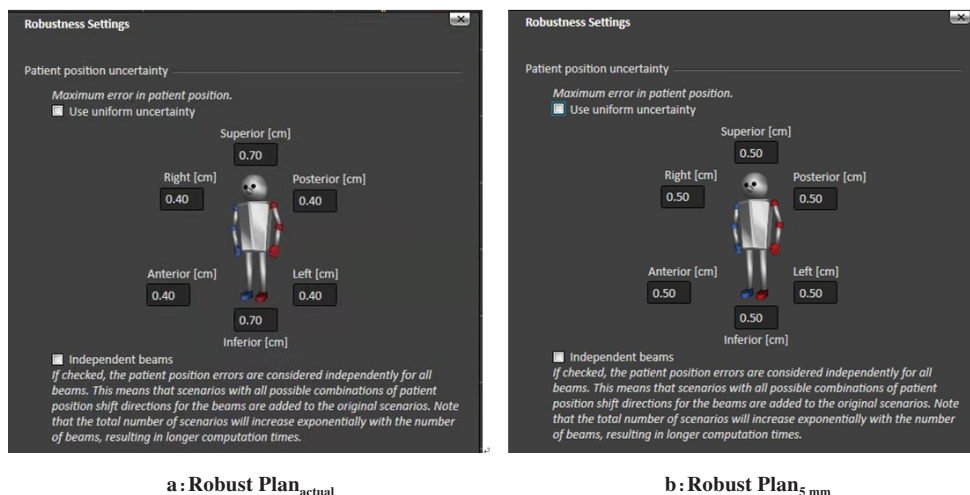


图1 几何不确定性设置

Figure 1 Geometric uncertainty settings

1.4 计划评估

对比观察3种优化计划的截面剂量分布和剂量体积直方图,分析ITV(包括基于ITV-PTV外扩5 mm进行常规优化的计划)剂量和OAR受量。ITV分析指标为 $ITV_{D_{99\%}}$ 、 $ITV_{D_{98\%}}$ 、 $ITV_{D_{95\%}}$ 、 $ITV_{D_{2\%}}$ 、适形度指数($ITV:CI$)、均匀性指数($ITV:HI$)、 V_{2500} 。OAR评估指标为正常肝平均剂量、胃、食管以及脊髓。其中 $ITV:CI$ 的公式为:

$$ITV:CI = \frac{V_R}{V_T} \quad (2)$$

其中, V_R 表示处方剂量线包裹的体积, V_T 表示靶区体积,CI越接近1,适形度越好。

$$ITV:HI = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}} \quad (3)$$

其中, $D_{2\%}$ 、 $D_{98\%}$ 、 $D_{50\%}$ 分别表示占2%、98%、50%的ITV体积所受的剂量。HI越接近0,靶区内剂量越均匀,剂量分布越合理。

1.5 鲁棒性量化评估

为分析不同摆位误差(摆位不确定度)对剂量分布的影响,分别对PTV-Based Plan、Robust Plan_{actual}、Robust Plan_{5 mm}3种优化方法在左右、前后、进出方向分别设置均匀4、5、7 mm的摆位不确定度计算扰动

剂量,从而模拟实际中可能出现的摆位误差。采用剂量-体积直方图带宽(DVHBW)对不同优化计划进行评估,选取在DVH中ITV更敏感的 $D_{99\%}$ 、 $D_{98\%}$ 、 $D_{95\%}$ 评估鲁棒优化对摆位误差的鲁棒性^[14]。其中DVHBW的公式表达为:

$$\Delta D_x^s = \max D_x^s - \min D_x^s \quad (4)$$

其中, x 值为99%、98%、95%; s 表示不同的摆位不确定度组,分别为4、5、7 mm,表示在不同摆位误差下DVH参数。每一组都会有3个不同的DVHBW,分别为 $D_{99\%}$ 、 $D_{98\%}$ 及 $D_{95\%}$ 。

1.6 统计学方法

应用SPSS22.0统计软件对数据进行处理,计量资料用均数±标准差表示,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 治疗计划

3种优化计划的评估数据见表1,所有OAR的剂量限制均满足临床要求。Robust Plan_{5 mm}和Robust Plan_{actual}的 $ITV_{D_{99\%}}$ 、 $ITV_{D_{98\%}}$ 、 $ITV_{D_{50\%}}$ 和 $ITV_{D_{2\%}}$ 相对于PTV-Based Plan具有统计学意义;Robust Plan_{5 mm}的 $ITV_{D_{99\%}}$ 、 $ITV_{D_{98\%}}$ 、 $ITV_{D_{50\%}}$ 和 $ITV_{D_{2\%}}$ 相对于Robust Plan_{actual}没有统计学意义;

Robust Plan_{5 mm} 的正常肝组织平均受量和 V₂₅₀₀ 相对于 PTV-Based Plan、Robust Plan_{actual} 分别下降 4.1%、2.5% 和 5.4%、3.0%, 且具有统计学意义; Robust Plan_{actual} 相对于 PTV-Based Plan 的正常肝组织平均受量和 V₂₅₀₀ 不具有统计学意义, 但下降了 1.6% 和 2.5%; PTV-Based Plan、Robust Plan_{actual}、Robust Plan_{5 mm} 的 HI 不具有统计学意义; Robust Plan_{5 mm} 和 Robust Plan_{actual} 相对于 PTV-Based Plan 的 CI 指数具有统计学意义。第 4 号患者的 ITV 和正常肝组织的剂量分布和 DVH 见图 2, 鲁棒优化计划满足了靶区覆盖, 且正常肝组织的剂量要比 PTV-Based Plan 的低。

表 1 12 例肝癌患者 3 种不同优化设计的靶区和危及器官比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of target areas and organs-at-risk among different plans designed by 3 different optimization methods for 12 patients with liver cancer (*Mean±SD*)

指标	PTV-Based Plan	Robust Plan _{actual}	Robust Plan _{5 mm}	P 值
ITV: D _{99%} /cGy	5 194.5±84.5 (5 011.0-5 352.0)	5 348.6±92.6 (5 223.0-5 540.0)	5 338.5±98.7 (5 205.0-5 536.0)	ac
ITV: D _{98%} /cGy	5 229.5±74.8 (5 129.0-5 385.0)	5 385.4±92.3 (5 267.0-5 577.0)	5 363.8±74.0 (5 245.0-5 514.0)	ac
ITV: D _{50%} /cGy	5 480.5±107.5 (5 315.0-5 686.0)	5 712.1±152.6 (5 553.0-6 064.0)	5 690.7±132.8 (5 490.0-5 904.0)	ac
ITV: D _{2%} /cGy	5 690.7±175.9 (5 400.0-5 960.0)	5 914.5±240.9 (5 375.0-6 309.0)	5 918.6±201.4 (5 564.0-6 279.0)	ac
V ₂₅₀₀ /cm ³	419.7±308.3 (185.4-1 346.9)	409.2±317.1 (168.2-1 368.9)	396.7±317.8 (166.3-1 351.7)	ab
ITV: HI	0.083±0.027 (0.045-0.144)	0.099±0.035 (0.008-0.162)	0.096±0.026 (0.043-0.151)	
ITV: CI	0.98±0.02 (0.96-1.01)	1.02±0.05 (0.91-1.1)	1.00±0.04 (0.96-1.11)	ac
正常肝/cGy	1 173.9±412.1 (426.0-1 699.0)	1 154.5±397.3 (448.0-1 761.0)	1 125.1±416.0 (437.0-1 780.0)	ab
胃/cGy	924.7±461.4 (224.0-2 012.0)	906.3±420.1 (382.0-1 990.0)	896.2±421.1 (310.0-1 957.0)	
食管/cGy	947.6±828.1 (15.0-2 683.0)	900.5±773.1 (13.0-2 364.0)	923.7±801.7 (10.0-2 507.0)	

Robust Plan_{5 mm}: 均匀 5 mm 不确定性鲁棒优化计划; Robust Plan_{actual}: 非均匀(进出方向 7 mm, 左右和前后方向 4 mm)不确定性的鲁棒优化计划; PTV-Based Plan: 基于 PTV 优化计划; V₂₅₀₀: 2 500 cGy 所包围的体积; CI: 适形度指数; HI: 均匀性指数; a: Robust Plan_{5 mm} vs PTV-Based Plan, *P*<0.05; b: Robust Plan_{5 mm} vs Robust Plan_{actual}, *P*<0.05; c: PTV-Based Plan vs Robust Plan_{actual}, *P*<0.05

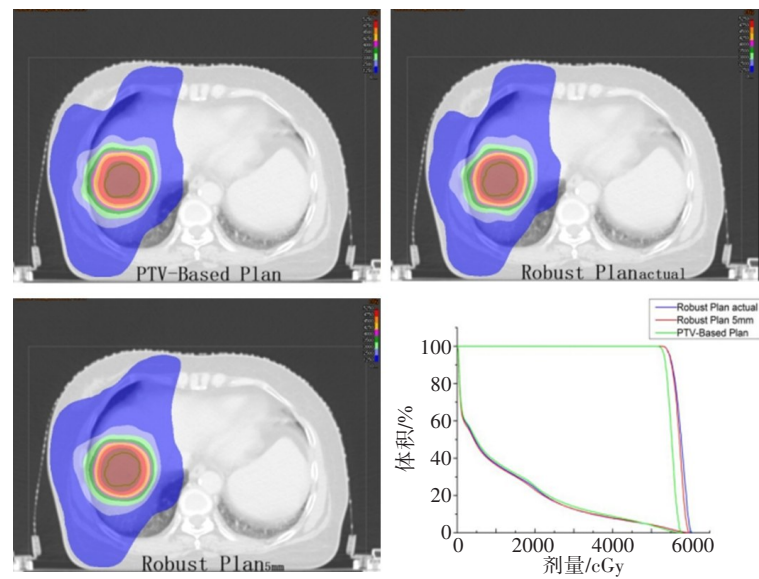


图2 第4号患者3种优化计划剂量分布图和DVH图

Figure 2 Dose distributions and DVH of 3 kinds of optimization plans for patient No.4

2.2 扰动剂量评估

图3左上、中上、右上是对同一病人(第4号患者)相对于等中心向右均匀移动 5 mm 不确定度来模拟摆位误差而产生的扰动剂量分布图,图3左下、中下、右下是3种优化计划相对于等中心前后、左右、进出方向均匀偏移

5 mm 的DVH图(实线为名义计划,虚线为扰动计划)。可以看出PTV-Based Plan靶区内的高量偏离出靶区更多,而Robust Plan_{actual}、Robust Plan_{5 mm}受到的影响几乎没有或者很小,同时低剂量区和正常组织受量,Robust Plan_{actual}、Robust Plan_{5 mm}均比PTV-Based Plan更低。

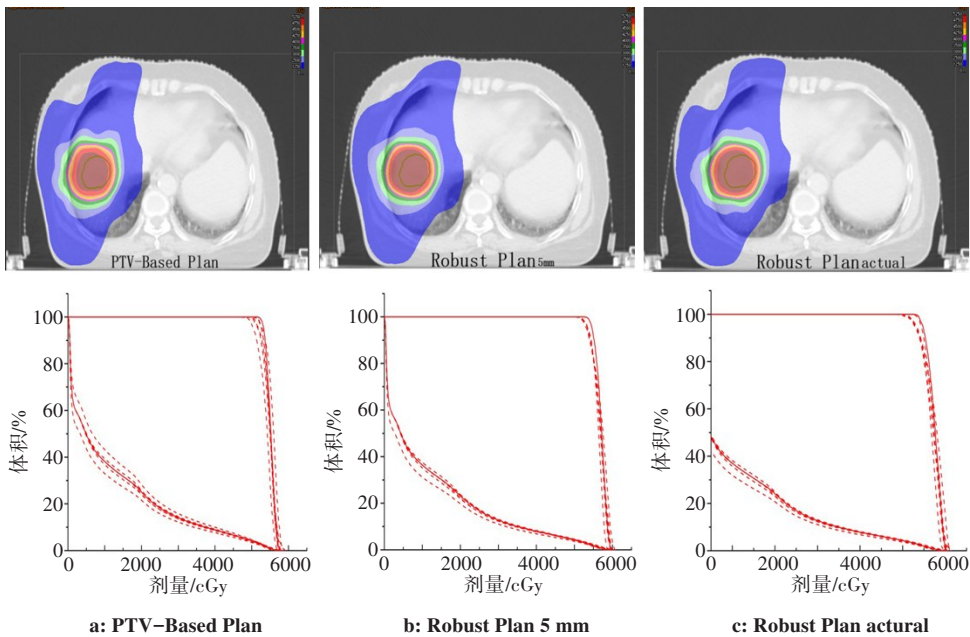


图3 第4号患者扰动剂量分布图和DVH图
Figure 3 Perturbation dose distributions and DVH of patient No.4

图4是用DVHBW 差值来分析4、5、7 mm 3种摆位不确定度生成的扰动剂量的鲁棒性,其中5 mm-D_{99%} 基于 PTV-Based Plan 的 DVHBW 差值高于 Robust Plan_{actual} 的 DVHBW 差值, Robust Plan_{actual} 的 DVHBW 差值高于 Robust Plan_{5 mm} 的 DVHBW 差值,

5 mm-D_{98%}和5 mm-D_{95%}同样遵循这个规律;对于相同计划同一摆位不确定度,其ITVD_{99%}、ITVD_{98%}相对于ITVD_{95%}的DVHBW 差值更大,4 mm 摆位误差组和7 mm 摆位误差组的结果与5 mm 摆位误差组相似。

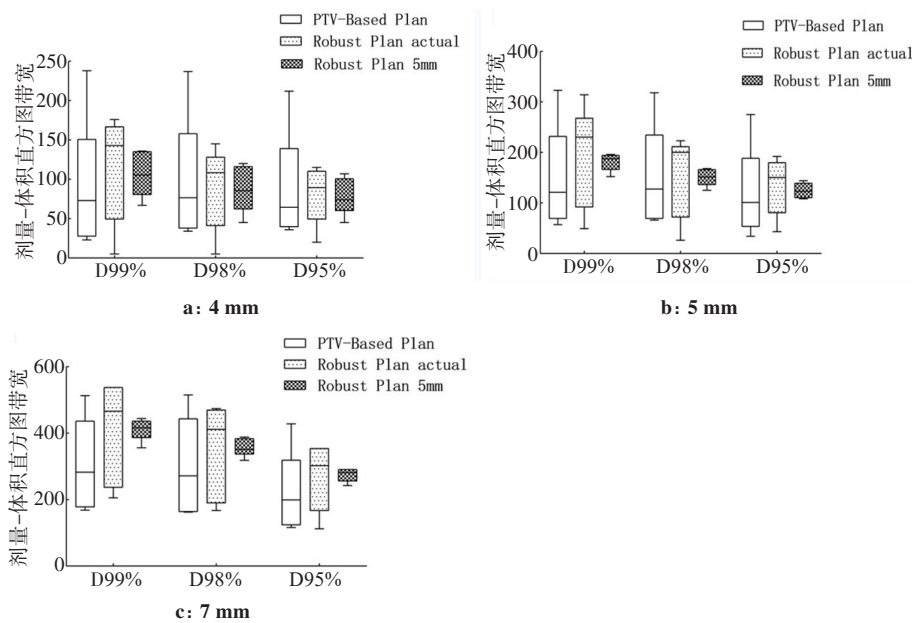


图4 4、5、7 mm摆位不确定度DVHBW 差值图
Figure 4 DVHBW differences under setup uncertainties of 4, 5, 7 mm

3 讨论

肿瘤随呼吸运动发生位移导致肝癌 SBRT 中存在许多不确定性,但采用呼吸运动管理、计划优化策略及影像引导可以减少这些不确定性,保证最终的放疗剂量^[20]。在采用相同呼吸运动管理(4DCT 扫描)及影像引导的前提下,本文对比了基于 PTV 优化计划和两种不同不确定性鲁棒优化的 SBRT 计划质量和稳健性。通过对 ITV 剂量覆盖,正常肝、HI、CI、OAR 的统计学检验比较,Robust Plan_{actual} 和 Robust Plan_{5 mm} 相对于 PTV-Based Plan 的 ITV 剂量覆盖和 CI 具有统计学意义,鲁棒优化计划优于传统 PTV 外扩计划。这与 Shang 等^[14]在非小细胞肺癌鲁棒优化和 Hongo 等^[21]在乳腺癌鲁棒优化的结果相似。两种不同不确定性鲁棒优化与传统 ITV-PTV 外扩 5 mm 的优化计划相比,结合 ITV 剂量覆盖以及正常肝组织平均受量和 V_{2500} 的剂量分布,说明鲁棒优化计划满足肝癌 SBRT 要求的同时,能够将正常组织的照射剂量控制在可接受范围,这与 Fredriksson 等^[11]的结论一致。

在常规放疗中分次间的几何不确定性因素受摆位误差、肿瘤体积和形状改变、呼吸基线漂移等影响最大,而本文中涉及的 4DCT 定位可以有效降低这种误差对剂量的影响。Biston 等^[22]认为鲁棒优化技术在大分割的光子放射治疗中可以有效提高治疗质量。本文中的非均匀几何不确定性参数设置是由本中心结合临床工作经验对肝癌 SBRT 分次内呼吸运动计算的不确定性值,可以补偿在影像引导下患者呼吸运动基线在分次内的偏移。通过设置不同摆位不确定度计算出扰动剂量从而模拟位置偏差对靶区剂量的影响,并用 DVHBW 进行评估,由图 4 可以看出基于 PTV 优化计划和两种鲁棒优化计划都随着摆位不确定度的增大其 DVHBW 差值逐渐增大,由于 $ITVD_{99\%}$ 、 $ITVD_{98\%}$ 对偏移值的敏感程度更高, $ITVD_{99\%}$ 、 $ITVD_{98\%}$ 相对于 $ITVD_{95\%}$ 的 DVHBW 差值更大,但鲁棒优化计划的存在使得摆位不确定度的 DVHBW 差值偏小,提供了更有效的鲁棒性。如果按 Robust Plan_{actual} 的非均匀不确定性进行 ITV-PTV 外扩,使 PTV 体积增加了 7.9%,但 Robust Plan_{actual} 的 DVHBW 差值依然比 PTV-Based Plan 的 DVHBW 差值小。这也说明即使本中心计算的肝脏 SBRT 中几何不确定性有所增加,但鲁棒优化计划能够保证靶区的覆盖,不会存在漏射情况,同时对于摆位不确定度的增大提供了更有效的稳健性^[23]。Robust Plan_{actual} 相对于 Robust Plan_{5 mm} 的 ITV 剂量覆盖和 CI 不具有统计学意义,推测与 Robust Plan_{actual} 在头脚方向的不确定性较 Robust Plan_{5 mm} 更大(7 mm vs 5 mm)而在左右

与前后方向更小(4 mm vs 5 mm)有关。

本文通过 4DCT 定位,生成 ITV 考虑了患者呼吸运动这一不确定性因素对于靶区剂量分布的影响,这也是 Unkelbach 等^[12]在 2018 年的报道中提出补偿呼吸运动 3 大策略之一。本文旨在对比鲁棒优化相对于基于 PTV 常规优化对剂量的影响,以及不同位置偏移的鲁棒性分析,故 Robust Plan_{actual} 的不确定性体积相对于 Robust Plan_{5 mm} 增加了 7.9%,使得与 Robust Plan_{5 mm} 的 ITV 靶区剂量分布无统计学意义,几何不确定性体积的大小对计划剂量分布的影响可作为另一研究。同时,3 组计划的食管、胃、脊髓的照射剂量无统计学差异,这可能与靶区在肝脏中所处的位置与 OAR 的距离有关。

4 结论

在肝脏 SBRT 治疗中,采用鲁棒优化能够提高靶区剂量分布质量,即使在摆位不确定有所增加的情况,仍可以保证 ITV 的剂量覆盖同时不增加正常组织的照射剂量。

【参考文献】

- [1] CHINO F, STEPHENS S J, CHOI S S, et al. The role of external beam radiotherapy in the treatment of hepatocellular cancer [J]. Cancer, 2018, 124(17): 3476-3489.
- [2] HARA K, TAKEDA A, TSURUGAI Y, et al. Radiotherapy for hepatocellular carcinoma results in comparable survival to radiofrequency ablation: a propensity score analysis [J]. Hepatology, 2019, 69(6): 2533-2545.
- [3] JANG W I, BAE S H, KIM M S, et al. A phase 2 multicenter study of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Safety and efficacy [J]. Cancer, 2020, 126(2): 363-372.
- [4] SU T S, LIANG P, LIANG J, et al. Long-term survival analysis of stereotactic ablative radiotherapy versus liver resection for small hepatocellular carcinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017, 98(3): 639-646.
- [5] WAHL D R, STENMARK M H, TAO Y, et al. Outcomes after stereotactic body radiotherapy or radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(5): 452-459.
- [6] ZHENG H Q, SUN G, HU L Q. 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.
- [7] JIA J, XU G, 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 Tech, 2015, 69: 26-31.
- [8] HU Y, ZHOU Y K, CHEN Y X, et al. Clinical benefits of new immobilization system for hypofractionated radiotherapy of intrahepatic hepatocellular carcinoma by helical tomotherapy [J]. Med Dosim, 2017, 42(1): 37-41.
- [9] STROOM J C, HEIJMEN B J. Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62 report [J]. Radiother Oncol, 2002, 64(1): 75-83.
- [10] SHIMIZU Y, TAKAMATSU S, YAMAMOTO K, et al. Segmental analysis of respiratory liver motion in patients with and without a history of abdominal surgery [J]. Jpn J Radiol, 2018, 36(8): 511-518.
- [11] FREDRIKSSON A, FORSGREN A, HÅRDEMARK B. Minimax optimization for handling range and setup uncertainties in proton therapy [J]. Med Phys, 2011, 38(3): 1672-1684.

- [12] UNKELBACH J, ALBER M, BANGERT M, et al. Robust radiotherapy planning[J]. *Phys Med Biol*, 2018, 63(22): 22tr02.
- [13] LIANG X, ZHENG D, MAMALUI-HUNTER M, et al. ITV-based robust optimization for VMAT planning of stereotactic body radiation therapy of lung cancer[J]. *Pract Radiat Oncol*, 2019, 9(1): 38-48.
- [14] SHANG H, PU Y, WANG Y. Robust optimization of SBRT planning for patients with early stage non-small cell lung cancer[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19: 1533033820916505.
- [15] ZHANG X, RONG Y, MORRILL S, et al. Robust optimization in lung treatment plans accounting for geometric uncertainty[J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2018, 19(3): 19-26.
- [16] BASRAN P S, ZAVGORODNI S, BERRANG T, et al. The impact of dose calculation algorithms on partial and whole breast radiation treatment plans[J]. *Radiat Oncol*, 2010, 5: 120.
- [17] PAN C C, KAVANAGH B D, DAWSON L A, et al. Radiation-associated liver injury[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(3 Suppl): S94-S100.
- [18] MARKS L B, YORKE E D, JACKSON A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(3 Suppl): S10-S19.
- [19] HANNA G G, MURRAY L, PATEL R, et al. UK consensus on normal tissue dose constraints for stereotactic radiotherapy[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2018, 30(1): 5-14.
- [20] NANKALI S, WORM E S, HANSEN R, et al. Geometric and dosimetric comparison of four intrafraction motion adaptation strategies for stereotactic liver radiotherapy[J]. *Phys Med Biol*, 2018, 63(14): 145010.
- [21] HONGO H, TOKUUE K, SAKAE T, et al. Robust treatment planning in intrafraction motion using Tomodirect™ intensity-modulated radiotherapy for breast cancer[J]. *In Vivo*, 2021, 35(5): 2655-2659.
- [22] BISTON M C, CHIAVASSA S, GRÉGOIRE V, et al. Time of PTV is ending, robust optimization comes next[J]. *Cancer Radiother*, 2020, 24(6-7): 676-686.
- [23] STUSCHKE M, KAISER A, PÖTTGEN C, et al. Potentials of robust intensity modulated scanning proton plans for locally advanced lung cancer in comparison to intensity modulated photon plans[J]. *Radiother Oncol*, 2012, 104(1): 45-51.

(编辑:黄开颜)