

基于Auto-Planning的宫颈癌调强放疗的剂量学研究

Dosimetric Study of Auto-Planning Based on Cervical Cancer Intensity-Modulated Radiotherapy

王琳婧, 王锐豪, 雷怀宇,
李慧君, 周露, 张国前, 张书旭
广州医科大学附属肿瘤医院
放疗中心, 广东 广州 510095

WANG Lin-jing, WANG Rui-hao,
LEI Huai-yu, LI Hui-jun,
ZHOU Lu, ZHANG Guo-qian,
ZHANG Shu-xu
Radiation Therapy Center, Cancer Center
of Guangzhou Medical University, Guang-
zhou Guangdong 510095, China

[摘要] 目的 研究基于Auto-Planning (AP) 的宫颈癌计划靶区和危及器官的剂量学差异, 并与当前宫颈癌调强放疗 (Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT) 计划相比较。方法 选取10例 I~III 期宫颈癌病例, 用Pinnacle³ V9.10计划系统基于同一CT图像进行IMRT和AP计划设计, 比较两种不同计划的剂量体积直方图, 分析靶区适形度指数、均匀性指数和危及器官受照剂量的差异。结果 AP计划与IMRT计划相比, 靶区 D_{max} 降低, 差异有统计学意义, $P=0.001$ 。靶区 D_{min} 、 D_{mean} 、CI和HI差异均无统计学意义。膀胱 V_{50} 、直肠的 V_{45} 、 V_{50} 、 D_{mean} 、左右股骨头 V_{30} 、 D_{mean} , AP计划明显优于IMRT计划, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。膀胱 V_{30} 、 V_{40} 、 V_{45} 、直肠 V_{40} 及左右股骨头 V_{40} 受照剂量均低于IMRT计划。结论 宫颈癌AP计划能够达到与IMRT计划相似的靶区剂量分布。同时, 宫颈癌AP计划能降低靶区最高剂量, 减少热点, 降低危及器官受照剂量。

[关键词] 宫颈癌; 剂量学差异; 调强计划; 危及器官; 剂量成形结构

Abstract: Objective The purpose of this article was to study the dosimetry difference between the Auto-planning (AP) and conventional intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in cervical cancer patients. Methods Ten grade I~III cervical cancer patients were selected to perform the analysis. AP plan and IMRT plan were obtained by the Pinnacle³ V9.10 treatment planning system. The dose-volume histogram, homogeneity index, conformity index, and the doses that received by the organs at risk (OARs) were compared. Results Compared with the IMRT, the AP could generate treatment plan with lower target region D_{max} , and the statistical difference of AP was significant ($P=0.001$). But no statistical difference was found in D_{min} , D_{mean} , CI and HI of the target region. Superior results were found in bladder V_{50} , rectum V_{45} , V_{50} , D_{mean} , caput femoris V_{30} and D_{mean} with statistical difference ($P<0.05$). The V_{30} , V_{40} , V_{45} in bladder, V_{40} in rectum and caput femoris that texted by AP plan were lower than IMRT plan. Conclusions the AP plan could achieve similar target dose distribution to IMRT plan. Meanwhile, the AP plan could lower the highest dose in the target region. The hot spot and the illuminated of OARs were reduced at the same time.

Key words: cervical cancer; dosimetry difference; intensity-modulated radiotherapy; organs at risk; dose shaping structure

[中图分类号] R737.33 [文献标识码] B
doi: 10.3969/j.issn.1674-1633.2017.06.021
[文章编号] 1674-1633(2017)06-0083-04

引言

随着放疗技术的日益进步, 调强放疗 (Intensity-

Modulated Radiation Therapy, IMRT) 已广泛应用于宫颈癌放射治疗中^[1-3], IMRT技术能提高靶区剂量, 降低危及器官受量, 有效提高肿瘤控制率和患者生存状况^[4-8]。常规调强放疗计划是一个单目标逆向优化过程, 即依靠人为经验对靶区和器官进行限量, 计划设计者设置的参数不同导致计划结果的不同^[9-11]。Auto-Planning (AP) 作为一种新

收稿日期: 2017-03-01 修回日期: 2017-03-06
基金项目: 广东省教育厅特色创新项目 (2014KTSCX104); 广州市医药卫生科技项目 (20161A011084)。
通讯作者: 张书旭, 教授, 主任技师, 博士生导师, 主要研究方向为肿瘤放射物理学和医学图像应用研究。
通讯作者邮箱: gthzxx@163.com

的调强放疗优化方法,通过由 TPS 系统生成剂量成形结构 (Dose Shaping Structure, DSS),自动优化目标函数,将以往获得的治疗经验融入到调强放疗优化中,以获得最优的治疗计划。本研究选取 10 例宫颈癌患者,分别采用 IMRT 计划和 AP 计划进行剂量学评估,探讨宫颈癌 AP 自动优化计划的可行性。

1 资料与方法

1.1 病例选择

随机选取 2016 年 1 月~2016 年 8 月我院接受的 10 例宫颈癌调强放射治疗患者,年龄 41~65 岁,中位年龄为 51 岁。按照国际妇产科联盟妇科肿瘤分期标准,患者共有 IB 期 3 例,II 期 6 例,III 期 1 例,病理证实为鳞状细胞癌。选取病例均有明确放疗适应症。

1.2 体位固定及 CT 影响采集

患者在平静呼吸状态下,均采用仰卧位,用热塑体膜固定并做好标记。应用美国 GE 公司的 Lightspeed 16 排螺旋 CT 进行计算机断层成像,图像采集前患者排空直肠,适当充盈膀胱,扫描层厚及层间距均为 5 mm,横断面图像分辨率为 512×512。扫描范围从第 3 腰椎 L₃ 上缘水平至坐骨结节下缘 3~5 cm。

1.3 靶区及 OARs 勾画

放射治疗科医生利用 Philips Pinnacle³ V9.10 计划系统,根据 ICRU 第 62 号报告相关要求勾画靶区。

(1) 肿瘤靶区:原发病灶和盆腔转移淋巴结。

(2) 临床靶区 (Clinical Target Volume, CTV):肿瘤靶区和阴道、阴道旁软组织、髂总、髂内、髂外、闭孔及骶前淋巴结区。上界从第 3 腰椎下缘,下界至闭孔下缘。

(3) 计划靶区 (Planning Target Volume, PTV):考虑临床摆位误差等因素,在 CTV 边界上外放 5 mm。

(4) 危及器官 (Organ At Risk, OAR):直肠、小肠、膀胱及股骨头等。为降低直肠受照剂量,在 CTV 外扩 2 mm 基础上将 PTV 与直肠重叠区域修回。

1.4 调强计划设计

采用 Pinnacle³ 9.10 系统,分别进行 IMRT 和 AP 计划设计。调强放疗计划射线能量选用 6 MV X 线,总处方剂量为 50 Gy/25 次 (2 Gy/次)。射野角度分别为 0°、50°、100°、150°、210°、260°、310°。IMRT 计划设计:手动设置靶区和 OAR 限量,靶区剂量权重最大,直肠、膀胱和股骨头权重次之,PTV 限量为 95%PTV>50 Gy,膀胱 V₄₅<50%,直肠 V₄₀<50%、V₃₀<60%,股骨头 V₅₀<5%,小肠 V₄₀<40%、V₃₀<50%。AP 计划设计:利用 Pinnacle 脚本对 OAR 和靶区进行处理,将处理后的靶区和 OAR 进行目标函数优化,由系统自动作出 DSS 结构使得剂量成型,并自动限定出冷点和热点已达到剂量均匀。

1.5 剂量体积评价指标

根据剂量体积直方图来评估靶区和危及器官的剂量体积分布。分析的主要指标:

(1) 靶区:最大受照剂量 D_{max},最小受照剂量 D_{min}、平均受照剂量 D_{mean}、靶区剂量均匀性指数 (Homogeneity Index, HI)、靶区适形度指数 (Conformity Index, CI)。靶区 HI、CI 指数公式如下:

$$HI = (D_2 - D_{98}) / D_{mean}$$

$$CI = (V_{PTV95\%} / V_T) \times (V_{PTV95\%} / V_{PTV})$$

D₂ 为 2% 的靶区体积所接受的照射剂量, D₉₈ 为 98% 的靶区体积所接受的照射剂量。HI 值越小,靶区内剂量分布越均匀。V_{PTV95%} 为 95% 的等剂量曲线覆盖的 PTV 体积, V_T 为靶区体积, V_{PTV} 为靶区 PTV 的体积。CI 值范围为 0~1, CI 值越接近 1,说明靶区适形度越好。

(2) 危及器官:膀胱、直肠的平均剂量 D_{mean},体积指标 V₃₀、V₄₀、V₄₅ 和 V₅₀ (受照剂量为 xGy 的体积)。左右股骨头:平均剂量 D_{mean},体积指标 V₃₀、V₄₀。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,各项参数应用配对 *t* 检验进行每两组间比较, *P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 靶区剂量参数

与 IMRT 相比,AP 计划中靶区 D_{max} 略有减少,差异有统计学意义 (*t*=-4.721, *P*=0.001)。最小剂量、平均剂量、D₂、D₉₅、D₉₈ 差异均无统计学意义, *P*>0.05。AP 计划中靶区的 HI 值有所降低,CI 值有所提高,但差异无统计学意义。具体结果,见表 1。

表1 两种方案的靶区剂量学分布 (cGy)

CTV	AP	IMRT	<i>t</i>	<i>P</i>
D ₂	5285.58 ± 38.34	5329.69 ± 36.28	-2.120	0.063
D ₉₅	5074.436 ± 13.69	5079.05 ± 13.78	-2.039	0.072
D ₉₈	5029.34 ± 20.65	5031.21 ± 16.53	-0.269	0.794
D _{min}	4771.26 ± 71.47	4813.56 ± 86.58	-0.996	0.345
D _{max}	5469.54 ± 76.17	5585.26 ± 63.74	-4.721	0.001
D _{mean}	5226.78 ± 26.71	5247.81 ± 24.54	-2.206	0.055
CI	0.830 ± 0.035	0.829 ± 0.034	0.094	0.928
HI	0.041 ± 0.009	0.048 ± 0.008	-1.565	0.152

2.2 危及器官剂量

危及器官中膀胱 V₅₀,直肠的 V₄₅、V₅₀,左右股骨头 V₃₀ 在 AP 计划与 IMRT 计划比较中差异有统计学意义 (*t*=-3.922、-3.273、-3.306、-2.492、-2.398, *P*<0.05)。膀胱 V₃₀、V₄₀、V₄₅,直肠 V₄₀ 及左右股骨头 V₄₀ 受照剂量均低于 IMRT 计划,但差异无统计学意义 (*P*>0.05)。直肠和股骨头平均受照剂量 AP 计划低于 IMRT 计划 (*t*=-3.087、-3.556, *P*<0.05),差异有统计学意义。具体分析结果,见表 2。

表2 两种方案的危及器官剂量学分布 (cGy)

危及器官	参数	AP	IMRT	<i>t</i>	<i>P</i>
膀胱	V ₃₀	92.86 ± 7.06	95.42 ± 5.071	-1.621	0.139
	V ₄₀	68.84 ± 16.99	70.44 ± 12.56	-0.664	0.523
	V ₄₅	46.83 ± 12.39	53.51 ± 18.89	-1.417	0.190
	V ₅₀	19.39 ± 11.70	25.72 ± 11.00	-3.922	0.003
	D _{mean}	4334.69 ± 223.73	4363.53 ± 305.39	-5.596	0.566
直肠	V ₃₀	97.60 ± 3.99	97.78 ± 3.95	-0.758	0.468
	V ₄₀	78.651 ± 7.16	89.20 ± 8.13	-1.890	0.091
	V ₄₅	55.061 ± 8.90	72.25 ± 13.82	-3.273	0.010
	V ₅₀	17.99 ± 22.31	30.05 ± 17.97	-3.306	0.009
	D _{mean}	4492.55 ± 165.55	4665.42 ± 167.91	-3.822	0.004
股骨 头	L-V ₃₀	25.64 ± 10.77	39.12 ± 20.29	-2.492	0.034
	L-V ₄₀	4.39 ± 1.94	10.17 ± 10.64	-1.711	0.121
	L-D _{mean}	2565.51 ± 268.77	2927.87 ± 111.46	-3.087	0.013
	R-V ₃₀	20.29 ± 12.35	37.91 ± 30.93	-2.398	0.040
	R-V ₄₀	3.32 ± 1.76	9.50 ± 17.16	-1.175	0.270
	R-D _{mean}	2490.45 ± 294.32	2713.22 ± 378.73	-3.556	0.006

3 讨论

宫颈癌约有 90% 为鳞状细胞癌,靶区形状以凹形为主,变化较大,对放射治疗较敏感^[12-13],调强放疗技术通过调节多叶准直能很好的实现靶区剂量分布与形状的高度一致,同时更好的保护膀胱、直肠和股骨头等危及器官^[14-15]。现阶段调强治疗计划设计通常采用直接机器参数优化 (Direct Machine Parameter Optimization, DMPO) 算法^[16],其本质就是直接优化子野形状和权重从而得到接近最优解的剂量分布,对计划设计者的临床经验要求较高。在设计放疗计划时,如果仅按临床处方要求定义最优化参数,很可能在靶区外出现剂量热点,适形度不好,问题原因是优化程序只依据定义的参数设置最优化子野。这类现象的常用解决方法是定义剂量成形结构,在最优化过程中给定相应的剂量限定。主要包括:靶区处方剂量和最低剂量限定;凹形靶区凹陷区危及器官的剂量体积约束限定;最大剂量和最小剂量限定等。Auto-Planning 就是全部由系统生成这些 DSS 结构,并且自动对目标函数的进行优化,在满足调强计划质量的同时,提高了计划设计效率。

设置初始目标函数的剂量体积约束是 IMRT 的难点。对于新宫颈癌患者的计划, OAR 可行的最低剂量未知,物理师在限定 OAR 最低剂量的同时对靶区剂量的影响也未知,研究显示,物理师的经验与 IMRT 计划质量的高低密切相关^[17-18]。因此,更加科学合理的设置目标参数,减少人为因素影响,也是宫颈癌 IMRT 计划需解决的问题。AP 通过调用脚本文件自动优化目标函数以求得局部极小值,有研究^[19-20]指出局部极小值是靠近全局的最优解。本研究比较了在 AP 计划与 IMRT 计划优化结束后,靶区和危及器官的剂量学差异。结果表明两种方法的靶区均匀性指数和适形性指数相似,AP 计划中靶区最大剂量低于 IMRT 计

划,能有效减少热点的产生。AP 计划中危及器官剂量均有不同程度的降低。研究发现 AP 计划能对靶区和危及器官的权重进行最大限度的调节,更加高效地实现对剂量分布的优化。

综上所述,AP 技术通过由系统生成 DSS 结构,自动优化目标函数,求得最优解,最终自动优化出的 AP 计划在与 IMRT 计划达到相似的靶区剂量同时能有效降低靶区最高剂量区域,减少热点出现,降低危及器官受照剂量,并且减少了因物理师经验不足等造成的人为影响。

[参考文献]

- [1] 戴建荣,胡逸民.调强放疗的计划设计[J].中国医疗器械信息,2005,11(2):9-12.
- [2] Loren KMMD,Roeske JC,Arno J,*et al.* A survey of intensity-modulated radiation therapy use in the United States[J]. *Cancer*,2003,98(1):204-211.
- [3] 蔡胜,韩克.宫颈癌放疗并发症处理的研究进展[J].现代妇产科进展,2014,23(7):574-576.
- [4] Roeske JC,Lujan A,Rotmensch J,*et al.* Intensity-modulated whole pelvic radiation therapy in patients with gynecologic malignancies[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2000,48(5):1613-1621.
- [5] 李毅,陈鑫,李文荣,等.子野权重优化在宫颈癌术后IMRT计划中的应用研究[J].中华放射医学与防护杂志,2013,33(6):619-622.
- [6] Mell LK,Tiryaki H,Ahn KH,*et al.* Dosimetric comparison of bone marrow-sparing intensity modulated radiotherapy versus conventional techniques for treatment of cervical cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2008,71(5):1504-1510.
- [7] Zeng L,Tian YM,Sun XM,*et al.* Late toxicities after intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: patient and treatment-related risk factors[J]. *Br J Cancer*,2014,110(1):49-54.
- [8] Jadon R,Pembroke CA,Hanna CL,*et al.* A systematic review of organ motion and image-guided strategies in external beam radiotherapy for cervical cancer[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*,2014,26(4):185-196.
- [9] Wu B,Ricchetti F,Sanguineti G,*et al.* Patient geometry-driven information retrieval for IMRT treatment plan quality control[J]. *Med Phys*,2009,36(12):5497-5505.
- [10] Chanyavanich V,Das SK,Le WR,*et al.* Knowledge-based IMRT treatment planning for prostate cancer[J]. *Med Phys*,2011,38(5):2515-2522.
- [11] Oh S,Jaffray D,Cho YB. A novel method to quantify and compare anatomical shape: application in cervix cancer radiotherapy[J].

Phys Med Biol,2014,59(11):2687-2704.

- [12] 谷铤之,殷蔚伯,余子豪,等.肿瘤放射治疗学[M].北京:中国协和医科大出版社,2008:1007-1050.
- [13] Qin A,Sun Y,Liang J,*et al*.Evaluation of online/offline image guidance/adaptation approaches for prostate cancer radiation therapy[J].*Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2015,91(5):1026-1033.
- [14] 蒋军,李莉,张利文,等.宫颈癌术后旋转拉弧适形和调强及三维适形放疗计划对比研究[J].中华肿瘤防治杂志,2014,21(8):620-625.
- [15] 李军,陈雪梅,陈达,等.宫颈癌术后常规与旋转容积调强放疗计划剂量学研究[J].中华肿瘤防治杂志,2014,21(14):1104-1108.
- [16] Hårdemark B,Liander A,Rehbinden H,*et al*.P31MRT:Direct machine parameter optimization[J].*Pinnacle White Paper*,2003,

(4535):983.

- [17] Reedveld S,Storchi PR,Keijzer MA,*et al*.A novel approach to multi-criteria inverse planning for IMRT[J].*Phys Med Biol*,2007,52(20):6339-6353.
- [18] Voet PW,Dirkx ML,Breedveld S,*et al*.Toward fully automated multicriterial plan Generation: a prospective clinical study[J].*Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2013,85(3):866-872.
- [19] Wu Q,Mohan R.Multiple local minima in IMRT optimization based on dose-volume criteria[J].*Med Phys*,2002,29(7):1514-1527.
- [20] Lacer J,Deasy JO,Bortfeld TR,*et al*.Absence of multiple local minima effects in intensity modulated optimization with dose-volume constraints[J].*Phys Med Biol*,2003,48(2):183-210.

本文编辑 袁隽玲

上接第 78 页

- [9] Stroom JC,Boer HJ,Huizenga H,*et al*.Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability[J].*Int J Radiat Oncol Biol Phys*,1999,43(4):905-919.
- [10] Van-Herk M,Remeijer P,Lebesque JV.Inclusion of geometric uncertainties in treatment plan evaluation[J].*Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2002,52(5):1407-1422.
- [11] McKenzie A, Van-Herk M,Mijnheer B.Margins for geometric uncertainty around organs at risk in radiotherapy[J].*Radiother Oncol*,2002,62(3):299-307.
- [12] Jaffray DA,Siewerdsen JH,Wong JW,*et al*.Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy[J].*Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2002,53(5):1337-1349.
- [13] Wong JR,Cheng CW,Grimm L,*et al*.Clinical implementation of the world's first Primatom,a combination of CT scanner and linear accelerator,for precise tumor targeting and treatment[J].*Phys Med*,2001,17(4):271-276.
- [14] Zeidan MA,Langen KM,Meeks SL,*et al*.Evaluation of image-guidance protocols in the treatment of head and neck cancers[J].*Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2007,67(3):670-677.
- [15] Wang J,Bai S,Chen N,*et al*.The clinical feasibility and effect of online cone beam computer tomography-guided intensity

modulated radiotherapy for nasopharyngeal cancer[J].*Radiother Oncol*,2009,90(2):221-227.

- [16] Hurkmans CW,Remeijer P,Lebesque JV,*et al*.Set-up verification using portal imaging, review of current clinical practice[J].*Radiother Oncol*,2001,58(2):105-120.
- [17] Pehlivan B,Pichenot C,Castaing M,*et al*.Interfractional set-up errors evaluation by daily electronic portal imaging of IMRT in head and neck cancer patients[J].*Acta Oncol*,2009,48(3):440-445.
- [18] Kuriyama K,Onishi H,Sano N,*et al*.A new irradiation unit constructed of self-moving gantry-CT and linac[J].*Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2003,55(2):428-435.
- [19] Wang C,Chong F,Wu J,*et al*.Body weight loss associates with set-up error in nasopharyngeal cancer patients undergoing image guided radiotherapy[J].*Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2007,69(3):S203.
- [20] Johansen J,Bertelsen A,Hansen CR,*et al*.Set-up errors in patients undergoing image guided radiation treatment. Relationship to body mass index and weight loss[J].*Acta Oncol*,2008,47(7):1454-1458.
- [21] Asselen B,Dehnad H,Raaijmakers CP,*et al*.The dose to the parotid glands with IMRT for oropharyngeal tumor: the effect of reduction of positioning margins[J].*Radiother Oncol*,2002,64(2):197-204.

本文编辑 聂孝楠