



· 综 述 ·

调强放射治疗自动计划技术的研究进展

范嘉伟 综述 王佳舟, 胡伟刚 审校

复旦大学附属肿瘤医院放射治疗科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 逆向调强放疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)技术在保证靶区接收足够照射剂量的同时极大地降低了正常组织的受照剂量。在IMRT治疗计划的设计过程中,需要进行多次尝试与优化才能在提高靶区覆盖率与减少正常组织受照剂量的矛盾中找到平衡点。这种常规的计划设计过程十分繁杂,而且很大程度上依赖于设计者自身的经验,缺乏统一的规范和评判标准。因此,如果可以在复杂的优化过程之前就利用某些方法(例如自动计划算法)预测出最终的计划结果,将会提高计划的设计效率和质量。该研究将对放射治疗中自动计划技术的研究进展做一综述。

[关键词] 逆向调强放疗; 计划预测; 自动计划

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.06.007

中图分类号: R73-37 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2018)06-0435-04

Automatic planning technique in intensity-modulated radiation therapy FAN Jiawei, WANG Jiazhou, HU Weigang (Department of Radiation Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center and Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: HU Weigang E-mail: jackhuwg@gmail.com

[Abstract] Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) considered as the sophisticated treatment technique is widely used to deliver the desired dose to the tumor volume while limiting the dose to the adjacent healthy tissue. The conflict between increasing the target coverage and sparing of organs at risk (OARs) can be partially balanced when many rounds of IMRT optimization are performed. However, this optimization procedure is a trial-and-error process that is greatly dependent on the experience of the treatment planner and the amount of time they spend. Consequently, a prediction of the clinically acceptable plan before the long optimization, would be an effective and efficient way to improve the quality and consistency of treatment plans. This study summarized the up-to-date studies on the automatic planning technique.

[Key words] Intensity-modulated radiation therapy; Planning prediction; Automatic planning

近年来,随着计算机及加速器技术的迅猛发展,逆向调强放疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)技术在保证靶区接收足够照射剂量的同时极大地降低了正常组织的受照剂量。作为新兴技术,自动计划技术能够提高IMRT计划的质量和效率,已获得国内外研究者的重视。自动计划技术是指通过某种自动化的算法或手段生成临床可接受的IMRT计划的技术。本研究将通过回顾近年来的文献,就国内外在该领域的研究进展做一综述。

1 放射治疗自动计划研究的临床意义

优质的IMRT计划需要专用的治疗计划系统(treatment planning system, TPS),也需要熟悉该系统的计划设计者不断尝试和反复修改(trial and error)。不同的计划设计者由于自身的经验、目标函数的设置等诸多方面存在差异,对同一患者可能设计出完全不同的IMRT计划。与此同时,不同的放疗中心有不同的IMRT计划质量标准,大型学术中心与小型临床单位在同一患者的计划质量上有较大的差异。一项与胰腺癌放疗相关的回顾性研究指出,在治疗计划有偏差的患者中,有45%的患者会引发3级以

上的胃肠不良反应, 而没有偏差的只有18%。头颈癌放疗的回顾性研究指出, 在靶区覆盖率有偏差的患者中, 50%的患者会局部复发, 而治疗计划达标的患者中局部复发只占6%^[1-2]。使用IMRT自动计划, 可以确保不同放疗中心在计划质量上处于相似的水平, 保证患者得到安全高效的放射治疗。

2 自动计划研究的最新进展

放射治疗中, 除了要求靶区接受到足够的处方剂量, 其周边危及器官 (organs at risk, OAR) 的受照剂量也是影响患者疗效与生活质量的重要因素。现有文献报道及商业化的自动计划算法主要包括以下几类: ① 通过预测剂量体积直方图 (dose volume histogram, DVH) 达到自动计划的目的; ② 预测患者的三维剂量分布并用于自动计划; ③ 使用自动化脚本模拟计划设计者的试错过程。

2.1 基于DVH预测的自动计划算法

基于DVH预测的自动计划算法大致可以归为以下几种类型: 基于数据库方法的算法, 基于回归模型的自动计划算法, 基于特定数学框架的自动计划算法, 基于核密度估计方法的自助计划算法。

2.1.1 基于数据库方法的算法

这类自动计划算法的相关文献中, 普遍引入了重叠体积直方图 (overlap volume histogram, OVH) 来描述靶区与危及器官的相对位置。OVH描述了靶区和正常组织在空间位置上的关系, 具体做法是将靶区进行外扩和内缩, 计算其与OAR的重叠体积占危及器官总体积的比例, 并建立外扩和内缩的数值与重叠比例的函数关系。Wu等^[3]在头颈部肿瘤的自动计划研究中, 首先建立了该肿瘤的优质计划数据库, 通过比较新患者与数据库中患者的OVH信息, 找寻到数据库中与新患者具有相似解剖结构的患者, 并以该患者的计划作为参考, 指导新患者治疗计划的设计。他们对32例头颈部肿瘤患者的64条腮腺的DVH采用上述方法分析, 结果显示来自13例患者的17条腮腺的DVH在 D_{50} (DVH曲线上50%体积处所对应的剂量数值) 处有明显优化降低的可能。因此, 对这13例患者重新设计治疗计划时, 将优化的重点放在降低腮腺的 D_{50} 上, 最终治疗计划的 D_{50} 平均降低了6.6 Gy。任信信等^[4]采用数据库方法对立体定向放疗计划进行研究, 结果显示该方法能实现复杂计划的自动优化, 显著减少计划制定时间。

Wu等^[5]运用上述基于OVH的数据库方法, 以头颈部肿瘤为例研究了IMRT计划数据库是否可以指导容积调强放疗 (volumetric modulated arc therapy, VMAT) 计划的设计。研究结果表明, 在IMRT计划数据库的指导下, VMAT计划中脊髓、脑干的 $D_{0.1\text{ mL}}$ 剂量分别降低了3.7和4.9 Gy; 喉的 V_{50} 体积下降了5.3%; 耳的平均剂量下降了4.4 Gy; 而靶区的剂量与覆盖率基本保持不变。由此可见, 数据库方法不仅可以指导同一放疗技术的计划设计, 而且对不同放疗技术的计划也具有一定的指导意义。但是该方法假定了DVH上的某一点只与OVH上相同的点存在联系, 通过查表的方法获得预测值, 模型过于简单。

2.1.2 基于回归模型的自动计划算法

该算法的核心是使用主成分分析 (principal component analysis, PCA) 和回归模型。主成分分析是一种统计分析方法, 该方法通过正交变换将一组存在相关性的变量转换为一组线性不相关的变量, 转换后的这组变量称为主成分^[6], 其主要作用是对数据进行降维, 具体来说就是将DVH和OVH曲线的数据压缩为2~3个参数进行描述。Zhu等^[7]在前列腺癌的自动计划研究中, 首先建立由198例患者组成的优质计划数据库, 运用PCA方法确定危及器官的DVH和OVH的主成分, 同时运用支持向量回归 (support vector regression, SVR) 方法建立了DVH与OVH主成分之间的数学模型, 该模型结合新患者的OVH, 经过计算就可以预测出新患者的DVH。

在头颈部放射治疗过程中, 有些靶区与单侧腮腺存在较大交叠, 在保证靶区覆盖率的前提下无法保证两侧腮腺都接受较低的剂量, 因此如何尽可能地降低对侧腮腺的剂量成为计划设计的重点。Yuan等^[8]挑选了68例头颈部肿瘤患者, 其中35例靶区与单侧腮腺有较大交叠, 其余33例则没有。他们对上述两种情形分别建立了腮腺剂量与解剖结构之间的数学模型 (单侧腮腺和双侧腮腺模型)。对于新患者, 他们首先使用接受者操作特性曲线分析该患者应该使用何种模型, 然后根据其解剖结构预测腮腺剂量。最终的预测结果显示, 双侧腮腺模型对于腮腺与靶区没有交叠的患者, 给出的腮腺平均值的预测结果与真实值的误差低于0.34 Gy。对于腮腺与靶区有交叠的患者, 双侧腮腺模型预测

结果与真实值的误差高于7.8 Gy, 而单侧腮腺模型的预测误差则低于2.2 Gy。以上结果说明对应于腮腺与靶区的不同相对位置, 采用合适的数学模型, 可以给出更加精确的预测结果。Lian等^[9]比较了两组反映OAR受照剂量与解剖结构关系的数学模型之间的相互关联, 两组模型分别来自于不同的放疗技术螺旋断层放疗 [Tomo治疗系统 (tomotherapy system, Tomo) 和IMRT] 和不同的放疗中心建立的优质计划数据库。研究表明, 喉与脑干的平均剂量、脑干的D₂剂量分别可以再降低10.5%、12.8%和20.4%。在预测结果的指导下, 对6例患者重新进行Tomo计划的设计, 结果显示上述危及器官的剂量均得到了降低。目前已有大量相关应用的报道^[10-11]。

2.1.3 基于特定数学框架的自动计划算法

Moore等^[12]从42例头颈部肿瘤和前列腺癌的回溯性研究中发现, OAR的OVH与其平均剂量之间的关系可以用经验公式来表达。他们将此公式以脚本的形式嵌入到治疗计划设计系统Pinnacle^[13]中, 引导计划设计者不断优化治疗计划直到危及器官平均剂量的真实值与预测值的差别维持在很小的范围内。他们运用参量 $e = [(\text{平均剂量} - \text{预测剂量}) / \text{预测剂量}]$ 定量的表征该经验公式在提升治疗计划质量方面的贡献, e 值越小说明贡献越大。结果显示, 使用该经验公式之后, 腮腺和直肠的平均剂量均得到优化, 分别从之前的 $e = 0.28 \pm 0.24$ 提升为 $e = 0.13 \pm 0.10$, $e = 0.28 \pm 0.20$ 提升为 $e = 0.07 \pm 0.15$ 。Appenzoller等^[14]通过使用特定函数拟合参数分布的方法达到预测OAR的DVH的目的。他们首先将OAR分为多个子区域, 每个子区域中的三维像素距靶区表面的最近距离都在相同的范围内。然后用3个参数的skew-normal函数拟合每个子区域中的剂量分布, 拟合得到的结果反映了所有子区域中的3个参数的值随最近距离的变化关系, 该变化关系可以用多项式来描述并可以作为DVH的预测模型。他们对20例前列腺癌和24例头颈部肿瘤采用上述方法进行研究, 并且定义残差和 (restricted sums of residuals, RSR) 作为检验模型预测效果的标准, RSR值越小说明模型预测越准确。研究表明, 直肠、膀胱和腮腺的RSR值分别为 0.003 ± 0.037 、 -0.008 ± 0.037 和 -0.003 ± 0.060 。近似等于0的RSR值反映了基于该数学框架的DVH

预测模型完全符合临床应用的要求, 其预测的结果可以作为计划设计时的参考。

2.1.4 基于核密度估计方法的自动计划算法

核密度估计是统计学中用来估计未知分布的一种非参数估计方法。简单地说, 核密度估计为数据集中的每一个数据点定义了一个核函数, 然后将这些核函数相加就得到了一个描述该数据集的连续分布^[15]。高斯函数作为一种常见的核函数, 在核密度估计中应用较为广泛。Skarpmann等^[16]利用DVH的概率诠释, 将DVH曲线上各个点的纵坐标定义为剂量高于某值的概率, 通过预测剂量分布的概率密度达到预测DVH的目的。该方法将OAR每个三维像素的剂量、其与靶区表面的最近距离作为建模对象, 运用核密度估计方法得到一定距离处剂量分布的条件概率密度并将其作为预测模型。该方法的预测结果与真实值符合较好, 完全满足了临床应用的要求。该算法的优点是完全基于统计学中一些非常基本的假设, 与其他三个算法相比, 该算法的前提假设最简单。但是目前还没有该方法在临床上应用的相关报告。

2.2 预测三维剂量分布并用于自动计划

DVH在计算过程中去掉了剂量分布的空间信息, 所以无法体现剂量在空间上的分布。与预测DVH的算法相比, 直接预测三维剂量分布的算法具有显著优势, 可为临床上合理调整等剂量线的分布提供参考。但是由于三维剂量分布的预测相对复杂, 开展的研究较少。

2.2.1 基于人工神经网络的自动计划算法

人工神经网络 (artificial neural network, ANN)^[17]是一种模仿动物神经网络行为特征, 进行分布式并行信息处理的算法模型。它通过调整内部大量节点之间相互连接的关系, 达到处理信息的目的, 具有良好的自组织自学习能力。

2.2.2 基于光流模型的剂量预测算法

光流 (optical flow) 是一种研究图像配准的算法。Liu等^[18]在对15例脊柱立体定向放射治疗 (stereotactic body radiation therapy, SBRT) 计划的研究中, 首先根据靶区与脊髓的相对位置将15例患者分成5组, 在每组中随机选出一副剂量分布图像作为基准图像, 并使用光流算法将剩余的剂量分布图与基准图像进行配准, 然后使用主成分分析得到剂

量分布的光流模型;与此类似,主成分分析也可以得到靶区的形状模型。结果表明,基于光流模型的算法可以精确预测脊髓的剂量分布。但是该方法只能应用于剂量分布比较简单的区域,具有一定的局限性。

2.3 使用自动化脚本模拟计划设计者的试错过程

Ilma等^[19]将计划设计者的人工试错过程转化成自动化脚本,从而达到自动计划的目的。该自动化脚本可以全面地模拟人工计划设计的每个步骤,它首先检测包括靶区、OAR等在内的所有必需的轮廓是否缺失,然后根据不同的肿瘤类型自动添加所需的辅助轮廓,进一步添加好照射野后就可以利用Pinnacle的优化算法初步计算剂量分布,计算完成后该脚本可以自动勾画出剂量的冷点和热点区域,并对其进一步优化直到剂量分布符合临床应用的要求。

3 总结

综上所述,不同类型的算法可以部分或完全地达到自动计划设计的目的。但是,现有的大部分算法都是将DVH曲线作为最终的预测目标,并且不存在一种适用于各种类型肿瘤的通用算法;预测三维剂量分布的算法也存在大量的局限,不能对临床上十分关注的OAR的剂量分布做出准确的预测和自动调整。随着对已有算法的深入改进,以及新算法的不断引入,完备可靠的自动计划算法将为未来的放射治疗计划设计提供准确的参考,也为提升计划设计的质量和效率做出贡献。

[参 考 文 献]

- [1] MOORE K L, BRAME R S, LOW D A, et al. Quantitative metrics for assessing plan quality [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2012, 22(1): 62-69.
- [2] RUAN D, SHAO W, DEMARCO J, et al. Evolving treatment plan quality criteria from institution-specific experience [J]. *Med Phys*, 2012, 39(5): 8-12.
- [3] 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.
- [4] 任信信, 戴建荣, 张 岳. 基于专家库的 γ 射线立体定向放疗计划优化方法 [J]. *中国医学物理学杂志*, 2015, 32(3): 301-305.
- [5] WU B, PANG D, SIMARI P, et al. Using overlap volume histogram and IMRT plan data to guide and automate VMAT planning: a head-and-neck case study [J]. *Med Phys*, 2013, 40(2): 14-20.
- [6] SOHN M, ALBR M, YAN D. Principal component analysis-based pattern analysis of dose-volume histograms and influence on rectal toxicity [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69(1): 230-239.
- [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] YUAN L, WU Q J, YIN F F, et al. Incorporating single-side sparing in models for predicting parotid dose sparing in head and neck IMRT [J]. *Med Phys*, 2014, 41(2): 28-33.
- [9] LIAN J, YUAN L, GE Y, et al. Modeling the dosimetry of organ-at-risk in head and neck IMRT planning: an intertechnique and interinstitutional study [J]. *Med Phys*, 2013, 40(12): 4-12.
- [10] TOL J P, DELANEY A R, DAHELE M, et al. Evaluation of a knowledge-based planning solution for head and neck cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 91(3): 12-20.
- [11] JIM P, MAX D, ALEXANDER R, et al. Can knowledge-based DVH predictions be used for automated, individualized quality assurance of radiotherapy treatment plans? [J]. *Radiat Oncol*, 2015, 10(1): 234-240.
- [12] MOORE K L, BRAME R S, LOW D. Experience-based quality control of clinical intensity-modulated radiotherapy planning [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(2): 545-551.
- [13] GEOGHEGAN S. Scripting on the PINNACLE 3 treatment planning system [J]. *Radiat Oncol*, 2007, 13(1): 204-210.
- [14] APPENZOLLER L M, MICHALSKI J M, THORSTAD W L, et al. Predicting dose-volume histograms for organs-at-risk in IMRT planning [J]. *Med Phys*, 2012, 39(12): 7446-7461.
- [15] BOTEV Z I, GROTHOWSKI J F, KROESE D P. Kernel density estimation via diffusion [J]. *AnnStat*, 2010, 38(5): 16-57.
- [16] SKARPMAN MUNTER J, SJÖLUND J. Dose-volume histogram prediction using density estimation [J]. *Phys Med Biol*, 2015, 60(17): 6923-6936.
- [17] GANESAN N, VENKATESH K, RAMA M A, et al. Application of neural networks in diagnosing cancer disease using demographic data [J]. *Int J Comput Appl*, 2010, 1(26): 76-85.
- [18] LIU J F, WU Q J, JOHN P K, et al. Form active shape model to active optical ow model: a shape-based approach to predicting voxel-level dose distributions in spine SBRT [J]. *Phys Med Biol*, 2015, 60(5): 83-92.
- [19] ILMA X, EUGENE W, KARL B, et al. Automated IMRT planning with regional optimization using planning scripts [J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2013, 14(1): 57-62.

(收稿日期: 2017-12-31 修回日期: 2018-03-31)