

Research on Two Optimization Algorithms for Radiotherapy Treatment Planning of Cervical Cancer

Ning Wang Lina Wang Ning Qi Zhuxiang Zhang Hang Xu Juntao Ran*

Department of Radiation Oncology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu, 730000, China.

Abstract

Objective: To compare the difference between multi-objective optimization (MCO) and direct machine parameter optimization (DMPO) in the quality and efficiency of IMRT plan after cervical cancer surgery. **Methods:** Twenty cervical cancer patients who have received treatment after operation were randomly selected for those patients, the treatment plans were designed with DMPO algorithm. Under the condition that the basic setting conditions such as the number and direction of shooting fields were not changed, a new treatment plan was obtained through MCO algorithm optimization. Comparison was made between the two plans including the dose distribution, conformity index (CI) and homogeneity index (HI), organ at risk(OAR)dose, the number of monitor unit(MU) and execution efficiency. **Results:** The plan designed in both optimizations satisfied all clinical requirements, compared with the DMPO plan, the D95, D50, D1, mean dose of the PTV with MCO optimization increased ($t=-4.115$, $t=-4.873$, $t=-3.767$, $t=-4.873$, $P<0.05$), the HI is improved, but the total number of MU is down, the less dose of OAR, such as V_{30} , V_{40} , D_{50} , D_{mean} dose of bladder, and the more dose of OAR, for example V_{40} , D_{50} , D_{mean} dose of the small intestine ($t=3.217$, $t=2.646$, $t=2.739$, $P<0.05$), there is no significant difference observed in the rest of evaluation parameters. **Conclusions:** Two sorts of plans are satisfied with clinical standard, but MCO take advantage of physical efficiency obviously.

Keywords

MCO; DMPO; dose comparison; IMRT

两种优化算法在宫颈癌调强放射治疗计划中的比较研究

王宁 王丽娜 祁宁 张珠祥 徐航 冉俊涛*

甘肃省兰州大学第一医院放疗科, 中国·甘肃 兰州 73000

摘要

目的: 比较多目标优化 (Multi-objective optimization, MCO) 算法与直接机器参数优化 (Direct machine parameter optimization, DMPO) 算法在宫颈癌术后调强放射治疗 (IMRT) 计划的计划质量和执行效率上的差异。 **方法:** 随机选取已接受治疗的 20 例宫颈癌术后患者基于 DMPO 算法优化的治疗计划, 在射野数目、方向等基础设置条件不进行改变的情况下, 通过 MCO 算法优化获得新的治疗计划, 比较两种优化算法获得计划的靶区的剂量分布、适形度指数 (CI) 和均匀性指数 (HI)、危及器官受量和机器跳数的差异。 **结果:** 两种优化算法获得的调强计划均能满足临床要求, 相较于 DMPO 计划, MCO 计划靶区的 D95、D50、D1、Dmean 都有所增加, HI 提高, 总跳数减小。在危及器官评价参数中, 膀胱的 V_{30} 、 V_{40} 、 D_{50} 、 D_{mean} ($t=-4.115$, $t=-4.873$, $t=-3.767$, $t=-4.873$, $P < 0.05$) 都有不同程度的增加, 而小肠的 V_{40} 、 D_{50} 、 D_{mean} ($t=3.217$, $t=2.646$, $t=2.739$, $P < 0.05$) 则有不同程度的降低, 其余评价参数在两种优化算法中的数据差异无统计学意义。 **结论:** 虽然两种计划都能满足临床要求, 但是 MCO 算法一定程度上可提高计划执行效率。

关键词

多目标优化; 直接机器参数优化; 剂量比较; 调强放射治疗

1 引言

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一, 是导致妇女死亡的第三位原因。在部分地区早期的成功普查以及疫苗的使用一定程度降低了发病率。放射治疗是宫颈癌综合治疗的重要组成部分, 随着技术发展, 调强放疗已成为主要的技术手段, 计划设计则是复杂放疗过程中重要环节。在计划设计的过程中, 涉及诸多目标优化参数, 且各个靶区和危及器官的临床

剂量目标会相互矛盾和冲突, 物理师则需根据临床要求统筹考虑并权衡, 对各剂量目标进行取舍, 通过系统的优化和选择, 解决好这一多目标优化问题, 得到最佳临床可实施计划。

在基本参数设置相同的情况下, 优化算法的不同也可导致具有差异性优化结果。目前使用较多的为两步法, 直接机器参数优化以及多目标优化算法。直接机器参数优化算法 (DMPO) 能将叶片位置和射野权重作为变量进行优化, 计

划设计所需时间和计划设计者经验相关，虽然一定程度通过设定子野数量提高了执行效率^[1]，但获取最优解的优势并不明显，且其单目标优化反复试错的本质并未发生变化。多目标优化算法（MCO）能够同时优化多个目标函数，为计划设计者能在较短的优化时间提供一组优化解集供选择（称为 Pareto 优化解集）^[2-4]。笔者将两种优化算法应用于宫颈癌术后调强计划设计并进行剂量学比较，为计划设计者获得更多可行性的临床参考结果。

2 材料和方法

2.1 DMPO 算法原理

假定一个射野模型， τ 代表的能量通量，可以通过描述叶片位置和子野权重的一系列控制点参数进行计算，优化模型可由方程描述，具体可表示如下：

$$\min_{x,w} F(x,w) \quad s.t. \begin{cases} C(x,w) \leq 0 \\ Ax \leq 0 \\ w \geq 0 \end{cases}$$

$F(x,w) = f(d(\tau(x,w)))$ 为目标函数， $C(x,w) = C(d(\tau(x,w)))$ 为约束条件， $\tau = (x,w)$ 为包含传递系数的开放密度矩阵（Opening Density Matrices, ODM）矢量，

$d = (\tau(x,w))$ 为剂量函数， x 为叶片的位置， w 为子野权重，也就是求符合约束条件的 x 和 w 使得目标函数最小。

2.2 MCO 算法原理

在多目标优化中，所有的目标视为由向量值函数组成，避免了清晰明确的权重定义。多目标优化可以表示如下：

$$\min [F(x)] = [f_1(x) \cdots f_n(x)]^T$$

$$s.t. C_j(x) \leq 0, j = 1 \cdots m$$

$$Ax \leq b$$

式中 $F(x)$ 为目标函数矢量， x 为决策变量， $f_i(x)$ 为目标分量。 $C_j(x) \leq 0$ 为约束条件。对每一个单一的目标分量，存在支配和非支配的关系，所有的这些非支配解就构成该问题的 Pareto 最优解集。存在一个满足约束条件的使得最小，则就为其中的一个 Pareto 最优解；对于多目标分量，同时使得最小的解是不存在的。当多个目标要同时最优时，所有最优

解就是 Pareto 最优解集。

2.3 计划设计方法

随机选取自 2017 年 10 月至 2019 年 8 月我院收治的患者 20 例，年龄 33~77 岁，中位年龄 45 岁。患者在定位 45min~1h 前，首先排空膀胱后饮水 800~1000ml，并定位半小时前直肠使用开塞露，保证其排空状态。通过专用 CT 对病人进行定位和断层扫描，扫描层厚为 5mm，扫描范围从 T12 椎体到坐骨结节下 5cm。

靶区勾画及计划制定使用 Raystation 计划系统 (RaySearch Laboratories, Weden)，数据基于 Varian23EX 直线加速器，靶区及危及器官勾画由两名经验丰富的放疗医生按照 ICRU83 号报告和肿瘤放射治疗协作组 (RTOG) 的推荐完成，分别勾画临床靶区 (CTV)、计划靶区 (PTV)。CTV 勾画基于基础临床影像学资料外加可能存在的亚临床靶区，包括宫颈原发病灶、宫体、宫颈、宫旁，局部或全部阴道、盆腔区域淋巴引流区。PTV 勾画主要弥补治疗过程中摆位误差及内部的移动。同时定义小肠、直肠、膀胱、股骨头、马尾神经为危及器官。直肠从乙状结肠折处勾画到肛门，髓勾画的区域包括髌骨、骶骨、股骨干、止于坐骨结节水平。PTV 给予处方剂量 50Gy，物理师首先通过 DMPO 算法获得调强计划，并在射野方向和优化条件不变的条件下，应用 MCO 算法优化治疗计划，优化中最小子野面积和最小监测条数分别设置为 5cm² 和 5MU。

靶区及危及器官剂量约束如下：靶区处方剂量为 95% 的 PTV 所接受的最低吸收剂量，靶区内不能出现大于 110% 的处方剂量的剂量热点。双侧股骨头 $V_{50} < 5\%$ ，膀胱 $V_{50} < 50\%$ ，直肠 $V_{50} < 50\%$ ，小肠 $V_{50} < 10\%$ ，马尾神经 $D_{max} < 45Gy$ 。

2.4 治疗计划评估方法

基于 DVH 和评估参数比较 MCO 优化算法和 DMPO 优化算法获得的计划。对比观察横截面剂量分布，危及器官剂量体积直方图，分析靶区和危及器官的受量，所有的计划均以 95%PTV 体积获得 50Gy 处方剂量归一。靶区评估参数靶 D_{99} 、 D_{50} 、 D_1 、 D_{mean} 、HI (均匀性指数)，CI (适形指数)，其中， $HI = (D_2 - D_{98}) / D_{50}$ ，式中 D_2 表示 2% 靶区体积剂量， D_{98} 表示 98% 靶区体积剂量， D_{50} 表示靶区中位剂量，HI 数值越小表明靶区内剂量分布越均匀。 $CI = (T_{V_{RI}} / V_T) \times (T_{V_{RI}} / V_{RI})$ 表参考剂量所包括的剂量范围。CI 定义中 $T_{V_{RI}}$ 为参考

等剂量曲线所包围的靶体积, V_T 为靶体积, V_{Ri} 为参考等剂量面所包绕的所有区域的体积, CI 取值 0-1, CI 越接近于 1 表示适形度越好。危及器官中包括直肠 V_{30} 、 V_{40} 、 D_{50} 、平均剂量 D_{mean} ; 膀胱 V_{30} 、 V_{40} 、 D_{50} 、平均剂量 D_{mean} ; 左右侧股骨头 V_{30} 、 V_{20} 、 V_{15} 、平均剂量 D_{mean} ; 小肠 V_{30} 、 V_{40} 、 D_{50} 、平均剂量 D_{mean} 以及马尾神经最大剂量 D_{max} 。除此之外包括不同优化算法获得计划的子野个数和机器跳数 MU, 用以评估计划执行效率。

2.5 统计学方法

采用 SPSS23.0 对 DMPO 算法优化计划和 MCO 算法优化计划结果行成对样本 T 检验进行分析, 数据结果以 $X \pm s$ 表示各项评估参数结果进行统计学处理, 显著性检验水平设为 0.05, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

(1) 所有 20 例计划的剂量分布均能达到临床要求, 对同一病例, 两种算法的靶区截面剂量分布存在差异。如图 1 所述, 分别为 DMPO 和 MCO 优化所得结果剂量分布。从图中可看出, 两种算法高剂量区域剂量分布相似, 低剂量区域范围 MCO 明显优于 DMPO。

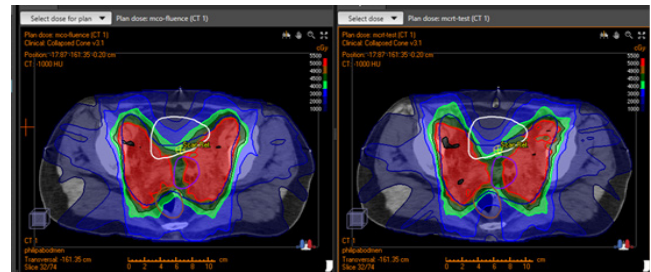


图 1 DMPO 算法 (左) 和 MCO 算法 (右) 横截面剂量分布

表 1 20 例宫颈癌调强放疗靶区剂量的两种优化算法比较

| | DMPO Mean±SD | MCO Mean±SD | t | p |
|--------------------|-----------------|-----------------|--------|-------|
| PTV D_{95} (cGy) | 4694.73 ± 52.73 | 4803.13 ± 24.93 | -7.485 | 0 |
| D_{50} (cGy) | 5172.40 ± 74.65 | 5259.80 ± 35.83 | -4.151 | 0.001 |
| D_1 (cGy) | 5495.13 ± 39.45 | 5553.33 ± 64.32 | -3.534 | 0.003 |
| D_{mean} (cGy) | 5198.53±25.25 | 5249.53±36.82 | -5.425 | 0 |
| 总 MU | 867.00±78.81 | 815.67±65.91 | 2.182 | 0.047 |
| 子野数目 | 65.53±7.18 | 69.13±0.74 | -1.913 | 0.076 |
| HI | 0.12 ± 0.02 | 0.121 ± 0.01 | -0.258 | 0.800 |
| CI | 0.81 ± 0.02 | 0.86 ± 0.02 | -3.036 | 0.009 |

表 2 20 例宫颈癌调强危及器官剂量的两种优化算法比较

| | DMPO Mean±SD | MCO Mean±SD | t | p |
|-------------------|------------------|------------------|--------|--------|
| 膀胱 V_{30} (%) | 58.35 ± 12.40 | 63.83 ± 13.29 | -4.115 | -0.001 |
| V_{40} (%) | 42.27 ± 11.31 | 46.24 ± 12.45 | -4.873 | 0 |
| D_{50} (cGy) | 3430.60 ± 591.62 | 3815.60 ± 673.21 | -3.767 | 0.002 |
| D_{mean} (cGy) | 3504.60 ± 435.08 | 3698.20 ± 420.71 | -4.764 | 0 |
| 直肠 V_{30} (%) | 78.54 ± 13.70 | 76.45 ± 17.40 | 0.546 | 0.594 |
| V_{40} (%) | 49.57 ± 16.80 | 49.04 ± 18.99 | 0.123 | 0.904 |
| D_{50} (cGy) | 3937.73 ± 494.30 | 3647.47 ± 751.15 | 1.246 | 0.233 |
| D_{mean} (cGy) | 3863.13 ± 414.14 | 3841.60 ± 502.14 | 0.213 | 0.834 |
| 小肠 V_{30} (%) | 25.85 ± 10.01 | 24.36 ± 7.67 | 1.246 | 0.233 |
| V_{40} (%) | 15.28 ± 6.64 | 13.15 ± 5.89 | 3.217 | 0.006 |
| D_{50} (cGy) | 1819.53 ± 672.64 | 1682.73 ± 650.52 | 2.646 | 0.019 |
| D_{mean} (cGy) | 2026.33 ± 464.53 | 1943.13 ± 424.05 | 2.739 | 0.016 |
| 左股骨头 V_{15} (%) | 56.02 ± 18.42 | 63.67 ± 24.10 | -2.015 | 0.063 |
| V_{20} (%) | 38.64 ± 21.71 | 51.01 ± 20.85 | -1.768 | 0.099 |
| V_{30} (%) | 8.88 ± 10.76 | 11.39 ± 11.88 | -0.936 | 0.365 |
| D_{mean} (cGy) | 1699.80 ± 450.37 | 1828.87 ± 552.39 | -1.160 | 0.266 |
| 右股骨头 V_{15} (%) | 49.38 ± 18.32 | 58.05 ± 25.97 | -1.454 | 0.168 |
| V_{20} (%) | 30.94 ± 16.04 | 45.85 ± 24.16 | -1.994 | 0.066 |
| V_{30} (%) | 4.80 ± 4.23 | 10.71 ± 11.57 | -2.031 | 0.062 |
| D_{mean} (cGy) | 1550.80 ± 317.09 | 1747.93 ± 585.91 | -1.542 | 0.145 |
| 马尾神经 D_{max} | 2195.93 ± 540.08 | 2376.20 ± 208.00 | -1.432 | 0.174 |

(2) 靶区剂量结果统计分析, 相较于 DMPO 计划, MCO 计划靶区的 D_{99} 、 D_{50} 、 D_1 、 D_{mean} 都有所增加 ($t=-7.485$, $t=-4.151$, $t=-3.534$, $t=-5.425$, $P < 0.05$), 总跳数有一定程度的减小 ($t=2.182$, $P < 0.05$), 适形度指数有一定程度的提高 ($t=-3.036$, $P < 0.05$)。两种优化算法生成的子野数目和均匀性指数差异无统计学意义。

(3) 危及器官剂量结果统计分析, 膀胱 V_{30} 、 V_{40} 、 D_{50} 、 D_{mean} ($t=-4.115$, $t=-4.873$, $t=-3.767$, $t=-4.764$, $P < 0.05$) 都有不同程度的增加, 而小肠 V_{40} 、 D_{50} 、 D_{mean} ($t=3.217$, $t=2.646$, $t=2.739$, $P < 0.05$) 则有不同程度的降低, 其余评价参数在两种优化算法中的数据差异无统计学意义。

4 讨论

宫颈癌术后放疗靶区以凹型为主, 变化较大, 中国和国际上大量研究证实调强放射治疗在宫颈癌治疗中有显著的剂量学优势, 提高靶区的适形度和均匀性, 减少周围正常组织的受照剂量, 从而提高肿瘤的局控率, 减少胃肠道、泌尿系统不良反应, 提高患者生活质量^[5-7]。调强放射治疗是典型的多目标问题, 计划设计则是对该问题最优解的求取。由于 MCO 算法具有可获得 Pareto 优化解集特性, 近年来在调强放疗优化中得到引入运用。在大部分情况下, MCO 算法的各个目标之间相互冲突, 某个目标的改善可能导致其他目标性能变差, 多个目标同时获得最优无法实现, 在实际的临床工作中, 只能根据患者的具体情况, 在多个目标之间进行权衡妥协处理, 使得各目标函数尽可能达到最优, 最大程度获得满意的个体化治疗方案。本研究使用的 Raystation 计划系统提供两种优化算法, 其中 MCO 算法在计划优化过程中, 在获得 Pareto 最优解集后, 通过导航滑块的滑动调整靶区和危及器官的剂量, 并选择兴趣最优解, 其后还可通过子野优化模式或者通量优化模式进一步微调, 适时获得剂量分布, 节省优化时间, 得到最大限度优化的剂量分布。有研究表明 MCO 优化不仅能缩短优化时间还能提高计划质量^[8, 9]。

通过 20 例宫颈癌调强放疗两种优化算法的比较, 由于两种算法优化与迭代收敛过程的不同, 所得计划评估参数存在一定程度的差异。在 DMPO 优化的过程, 通过权重优化可能得到一个很接近最优解的结果, 但不能确定是否会存在其他优化权重获得一个更优解的可能, 而在 MCO 的优化过程中, 权重的选择获得最大程度的优化, 使得靶区和危及器官的剂

量分布达到最优。

实验结果表明, MCO 在宫颈癌术后调强放射治疗计划的设计中可以获得低的小肠剂量, 缩短计划设计和执行的时间, 但这一结果和形成基础导航计划前冗长的计算息息相关^[10]。在 MCO 优化算法中, 最核心的部分为 Pareto 优化解集的求取, 目前存在多重求解算法, 在调强计划设计应用过程中, 则是通过找到一个接近临床期望的计划, 然后通过线性程序产生具有相关性的计划库^[11-13], 获得计划的最终剂量通过 CC 算法完成^[14]。MCO 算法对于危及器官受照剂量的减少, 主要通过单点后处理功能实现, 可以较为容易的在传统计划的后续优化中应用, 使物理师可以持续将未满足要求的计划进行优化^[15], 产生计划数据库的数量也对优化时间有着重大的影响。Craft 学者报道^[16]同时优化 N 个目标, 生成 N+1 计划数据库, 构造的 Pareto 前沿与理论值误差小于 15%; 如果生成得计划数据库为 75 个, 则理论误差会控制到 5% 之内。按照 Craft 的理论, 扩大数据库容量, 在临床应用中则可能会有更优的计划生成, 但投入的时间也会随之增多。此时 MCO 在计划优化过程中时间的优势将可能消失。

总之, MCO 算法为调强放射治疗计划的优化提供一种新的选择, 也为临床应用提供更多的研究方向。在合理时间内获得较优的 Pareto 解集, 从目前基于物理剂量的 MCO 目标函数深入到基于生物目标函数的优化都是今后的研究方向。

利益冲突

本研究不涉及经济及其他方面的利益冲突

作者贡献声明

王宁负责课题设计和撰写论文; 冉俊涛、王丽娜负责靶区勾画; 徐航负责病例筛选; 冉俊涛负责总体设计和审核; 张珠祥、祁宁负责临床数据的记录与整理。

参考文献

- [1] 杨一威, 商海焦, 单国平, 等. 两种不同优化算法在胸部肿瘤调强放射治疗计划中的对比研究 [J]. 中国医学物理学杂志, 2015(32):276-280.
- [2] Breedveld, S, Storchi, P R, Keijzer, M, et al., A novel approach to multi-criteria inverse planning for IMRT [J]. Phys Med Biol, 2007(52):39-53.
- [3] Thieke, C, Kufer, K H, Monz, M, et al., A new concept for interactive radiotherapy planning with multicriteria optimization: first clinical

- evaluation[J].*Radiother Oncol*,2007(85):292–298.
- [4] 周正东,舒华忠,於文雪,等.一种调强放射治疗逆向计划多目标混合优化方法研究[J].*中国图象图形学报*,2005(07):905–909.
- [5] Huang, B, Fang, Z, Huang, Y, et al.,A dosimetric analysis of volumetric–modulated arc radiotherapy with jaw width restriction vs 7 field intensity–modulated radiotherapy for definitive treatment of cervical cancer[J].*Br J Radiol*,2014(87):180–183.
- [6] 陈建武,刘萍,陈文娟,等.宫颈癌 IMRT 靶区及 OAR 体积与位置变化研究[J].*中华放射肿瘤学杂志*,2015(04):395–399.
- [7] 李军,陈雪梅,张西志,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(14):1104–1108.
- [8] Chen, H, Craft, D L,Gierga, D P,Multicriteria optimization informed VMAT planning[J].*Med Dosim*,2014,39:64–73.
- [9] David L, C,Improved planning time and plan quality through multicriteria optimization for intensity–modulated radiotherapy[J].*International journal of radiation oncology, biology, physics*,2012(12):7–12.
- [10] Hall, E J,Intensity–modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers[J].2006(65):1–7.
- [11] Chen, Y, Shelth, N, Liao, X, et al. SU–E–T–633: To Evaluate Dosemetric Differences of IMRT Lung Plans Generated from RayStation Multi–Criteria Optimization (MCO) and Pinnacle Direct Machine Parameters Optimization (DMPO)[J].*Medical Physics*,2012(39):3851.
- [12] Vineberg, K A, Jee, K W, Ben–Josef, E, et al.,Multicriteria Decision Making for Individualization of IMRT Treatment Plans[J].*International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*,2005(63):503.
- [13] Wang, Yi, Park, et al.,SU–E–T–219: Comprehensive Validation of the Electron Monte Carlo Dose Calculation Algorithm in RayStation Treatment Planning System for An Elekta Linear Accelerator with AgilityTM Treatment Head[J].2015(42):3382.
- [14] DL,C,Approximating convex pareto surfaces in multiobjective radiotherapy planning[J].*Medical Physics*,2006(09):3399–3407.
- [15] Fredriksson,Albin,Automated improvement of radiation therapy treatment plans by optimization under reference dose constraints[J].*Physics in Medicine & Biology*,2012(57):7799–7811.
- [16] Craft, D,How many plans are needed in an IMRT multi–objective plan database?[J].*Physics in medicine and biology*,2008(11):2785–2796.