

# 等能量层重扫描技术在肺癌质子调强治疗中对相互影响效应的改善

商海焦<sup>1</sup> 蒲越虎<sup>1</sup> 刘晨彬<sup>2</sup> 贺晓东<sup>3</sup> 王越男<sup>4</sup>

<sup>1</sup>中国科学院大学/中科院上海应用物理研究所 201800; <sup>2</sup>梅奥诊所, 菲尼克斯 85054;

<sup>3</sup>上海交通大学医学院附属瑞金医院 200025; <sup>4</sup>国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院, 深圳 518116

通信作者: 王越男, Email: Yuenan. wang@yahoo. com

**【摘要】 目的** 评估肺癌质子调强治疗(IMPT)中肿瘤运动所致的相互影响(Interplay)效应,并比较不同次数的等能量层重扫描技术对 Interplay 效应的缓解效果。**方法** 选取 8 例肺癌患者进行回顾性分析。所有患者行 4DCT 扫描,生成 10 个时相。基于商业化质子治疗计划系统,采用稳健性优化算法,在 4DCT 图像的参考时相设计临床靶区(CTV)概念的 IMPT 计划。稳健性优化过程中不确定性因素包括:摆位不确定性  $\pm 5$  mm,射程不确定性为  $\pm 3.5\%$ ,CTV 在 4DCT 中各时相变化不确定性。采用蒙特卡罗算法计算 IMPT 计划的最终剂量分布。评估 Interplay 效应时,基于混合形变算法及质子治疗模拟程序,计算患者 4D 静态剂量和 4D 动态剂量分布在感兴趣器官(ROI)的 DVH 差异,定义 Interplay 效应的评价指标[ $\Delta I_{(ROI, DVH)}$ ],利用该指标定量评估 IMPT 计划的 Interplay 效应;采用等能量层重扫描技术对 IMPT 计划分别进行 3、4、5、6、7 次重扫描,并利用  $\Delta I_{(ROI, DVH)}$  标评估不同次重扫描对 Interplay 的缓解效果。**结果** 由 Interplay 效应导致 IMPT 计划中靶区 CTV 的  $D_{95\%}$ 、CI、HI 的均值分别降低了 13.7%、12.7%、24.6%,危及器官中双肺  $V_{5Gy}$ 、 $V_{20Gy}$ 、 $V_{30Gy}$  分别提高了 0.8%、3.4%、2.6%。与未使用重扫描技术相比,不同次数重扫描技术使得 CTV 靶区覆盖  $D_{95\%}$  的均值分别提高了 4.5%、3.8%、3.8%、3.6%、5.7%。危及器官中双肺平均  $V_{20Gy}$  分别减小了 1.5%、1.8%、1.7%、1.6%、1.9%。**结论** Interplay 效应导致 IMPT 计划剂量分布变差,等能量层重扫描技术的应用可以改善靶区剂量分布,建议结合患者自身特征选择最佳重扫描次数。

**【关键词】** 肺肿瘤/质子调强疗法; 相互影响; 等能量层重扫描

**基金项目:** 深圳市医疗卫生三名工程项目(SZSM201812062)

DOI:10.3760/cma.j.cn113030-20181213-00625

## Mitigation of interplay effects with layer repainting techniques in intensity-modulated proton therapy for early-stage non-small cell lung cancer

Shang Haijiao<sup>1</sup>, Pu Yuehu<sup>1</sup>, Liu Chenbin<sup>2</sup>, He Xiaodong<sup>3</sup>, Wang Yuenan<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Shanghai Institute of Applied Physics, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201800, China; <sup>2</sup>Mayo Clinic Arizona, Phoenix 85054, USA; <sup>3</sup>Department of Radiation Oncology, Ruijin Hospital Affiliated to the Shanghai JiaoTong University, Shanghai 200025, China; <sup>4</sup>National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital & Shenzhen Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Shenzhen 518116, China

Corresponding author: Wang Yuenan, Email: yuenan. wang@yahoo. com

**【Abstract】 Objective** The purpose of current study was to evaluate the interplay effects in intensity-modulated proton therapy (IMPT) for lung cancer and compare the results of different Iso-energy layer repainting techniques in the mitigation of interplay effects. **Methods** Eight patients with lung cancer who underwent 4DCT were retrospectively selected. A robust CTV-based IMPT plan was generated for each based on commercial TPS, considering patient setup errors  $\pm 5$  mm, range uncertainties  $\pm 3.5\%$ , and CTV time structure motion in 4DCT image. Monte Carlo dose engines were used for all IMPT plans in the final dose calculation. The 4D static dose (4DSD) and 4D dynamic dose (4DDD) were calculated using a hybrid deformable algorithm and simulated proton delivery system for interplay effects. An index[ $\Delta I_{(ROI, DVH)}$ ] was developed to quantitatively evaluate the interplay effects. We applied Iso-energy layer repainting techniques with different numbers of repainting (3, 4, 5, 6, 7) to the robust IMPT plans and evaluated the difference

in the mitigation of interplay effects based on the  $\Delta I_{(ROI, DVH)}$  index. **Results** Due to interplay effects, the mean values of target coverage, conformity and homogeneity index reduced by 13.7%, 12.7% and 24.6%, respectively. The mean values of lung  $V_{5Gy}$  and  $V_{20Gy}$  improved by 0.8%, 3.4% and 2.6%. Compared to the IMPT plans without layer repainting, Multiple iso-energy layers repainting techniques improved the mean values of CTV coverage by 4.5%, 3.8%, 3.8%, 3.6% and 5.7%, respectively. The average values of lung  $V_{20Gy}$  reduced by 1.5%, 1.8%, 1.7%, 1.6% and 1.9%, respectively. **Conclusions** In the robust CTV-based IMPT plans, the interplay effects degraded the target dose distribution but were mitigated using iso-energy layer repainting techniques. We recommended to use the layer repainting technique according to the characteristics of the patient.

**【Key words】** Lung neoplasm/intensity-modulated proton therapy; Interplay; Repainting

**Fund program:** Three Medical and Health Projects of Shenzhen (SZSM201812062)

DOI: 10.3760/ema.j.cn113030-20181213-00625

相比于传统光子调强放疗 (intensity-modulated radiation therapy, IMRT), 质子调强治疗 (intensity-modulated proton therapy, IMPT) 以其优越的物理性能, 在提供肿瘤大剂量照射同时很好保护了靶区周围正常器官。对于肺癌治疗而言, IMPT 技术可以降低正常肺受量, 减少放射性肺炎发生<sup>[1-3]</sup>。但是, 质子射程容易受到 CT 密度变化、摆位不确定性及肿瘤随呼吸运动的影响, 因而对于治疗计划设计有更高的要求<sup>[4]</sup>。

研究表明, 稳健性优化技术可以缓解患者因 CT 密度变化及摆位不确定度造成的影响, 尤其对于固定或运动幅度较小的肿瘤具有良好的治疗效果<sup>[5-6]</sup>。然而, 对于运动幅度较大的肺部肿瘤, 因肿瘤和照射点同步运动导致的相互影响 (Interplay) 效应明显, IMPT 计划设计方案需要谨慎对待<sup>[7-9]</sup>。基于患者的 4DCT 图像, 评估 4D 静态剂量分布、4D 动态剂量分布和 Interplay 效应是常用的临床评价指标。将 IMPT 计划复制到患者 4DCT 的全部时相, 重新计算各个时相的剂量分布, 基于特定的形变算法, 把其余时相的剂量映射到某一参考时相中, 等权重叠后显示在参考时相中, 得到患者 4D 静态剂量分布; 当把 IMPT 计划复制到各时相时, 考虑质子执行系统扫描点照射时间, 扫描点间隔时间, 等能量层切换的时间, 以及患者所处的时相位置等参数时, 那么某一时相, 仅得到 IMPT 计划的部分照射点, 计算部分照射点剂量分布, 再使用形变算法, 把其余时相的剂量映射到参考时相中, 即可到患者 4D 动态剂量分布; 因此, 4D 静态剂量和 4D 动态剂量分布的差异, 是质子计划执行过程中, 否是考虑肿瘤和照射点的同步运动, 即 Interplay 效应。临床执行过程中, 通过比较 4D 静、动态剂量在靶区分布的差异来判断患者是否适合 IMPT<sup>[10-11]</sup>。对于剂量分布的差异较大患者通常采用等能量层重扫描技术来缓解相互影响效应, 改善靶区剂量分布。然而, 目前仍缺乏定量评估

Interplay 效应的技术指标以及不同次数等能量层重扫描次数对靶区剂量分布的定量评价。

本研究选择 8 例肺癌患者, 肿瘤位置位于肺部中下叶, 运动幅度较大。首先, 基于质子模拟治疗的脚本程序, 评估 IMPT 计划的 Interplay 效应; 其次, 分别采用 3、4、5、6、7 次对 IMPT 计划的等能量层进行重扫描, 分析比较不同次数等能量层扫描技术对 Interplay 效应的缓解作用。

## 材料与方法

1. 患者筛选标准: (1) 肿瘤运动幅度 > 5 mm; (2) 肿瘤距离患者体表 > 4 cm, 治疗不需要使用射程调节器。患者经过专门的呼吸训练, 能够保持稳定的呼吸周期约 4 s。所有患者在自由呼吸状态下行 4DCT 扫描, 共得到 10 个呼吸时相, 其中  $T_0$  为吸气末,  $T_{50}$  为呼气末。肿瘤临床靶区 CTV 和危及器官均由肺癌临床专家完成勾画。

2. 患者一般资料: 选取治疗已完成的 8 例肺癌患者进行回顾性研究。患者的肿瘤位置、肿瘤大小、肿瘤分期以及肿瘤最大运动幅度如表 1 所示。其中肿瘤运动幅度的评估, 是通过计算靶区形变矢量长度的方法完成<sup>[12-13]</sup>。

表 1 8 例肺癌患者的基本信息 (Mean±SD)

患者序号	肿瘤位置	肿瘤大小 (cm <sup>3</sup> )	肿瘤运动幅度 (cm)
1	右肺中叶	15.2±0.56	1.28
2	左肺下叶	21.5±0.58	0.84
3	右肺下叶	23.4±0.68	1.06
4	右肺中叶	21.7±0.56	0.57
5	左肺中叶	3.9±0.81	1.57
6	右肺中叶	2.5±0.68	1.35
7	左肺下叶	29.8±0.88	1.11
8	右肺中叶	27.2±0.68	0.78

注: 肿瘤大小取患者 4DCT 图像中 10 个时相临床靶体积的平均值与方差

所用形变算法是 RaySearch Labs 公司开发的一

种配准算法, 其将两幅待配准的图像细分为体素, 根据待配准图像对应体素的强度特征建立形变关系, 从而得到每个体素对应的矢量长度。配准过程中, 特定轮廓设定为控制项, 对配准目标进行规则化操作<sup>[14]</sup>。相比较其他配准算法, 混合形变算法在胸部应用具有良好的效果<sup>[15]</sup>。

### 3. 计划设计

(1) 计划设计: 使用 IBA 的 Proteus 的回旋加速器, 能量范围 70~230 MeV, 束斑大小 2.5~6.8 mm, 机器跳数范围 0.02~12 MU。采用 RayStation 计划系统 (Ver. 6.1, 瑞典), 基于参考图像设计三个射野的 IMPT 计划, 射野角度尽量避开运动的器官及 CT 密度变化较大的区域。给予 CT V<sub>95%</sub> 体积 60 Gy [RBE] 的处方剂量, 治疗次数 30 次。采用稳健优化算法, 不确定度场景包括: 摆位不确定度设置为 ±5 mm, 即计划等中心分别向患者左右、前后和上下方向移动; 射程不确定度 ±3.5%, 射程不确定度主要由 CT 值的不确定性以及 CT 值转换为阻止本领的过程近似处理不确定性组成<sup>[16]</sup>。两种不确定性建模处理为 12 种扰动场景, 如表 2 所示。

表 2 摆位不确定度和射程不确定度的 12 种扰动场景

场景序号	x 轴向 (mm)	y 轴向 (mm)	z 轴向 (mm)	射程不确定度 (%)
1	5	0	0	3.5
2	-5	0	0	3.5
3	0	5	0	3.5
4	0	-5	0	3.5
5	0	0	5	3.5
6	0	0	-5	3.5
7	5	0	0	-3.5
8	-5	0	0	-3.5
9	0	5	0	-3.5
10	0	-5	0	-3.5
11	0	0	5	-3.5
12	0	0	-5	-3.5

另外, CTV 在 4DCT 中运动变化的范围, 可将临床靶区在 T<sub>0</sub> 和 T<sub>50</sub> 时相的不确定范围列为扰动场景, 以寻找在 CTV 在极限变化范围内仍然满足临床要求的计划<sup>[11,17]</sup>。选择 T<sub>0</sub> 和 T<sub>50</sub> 时相原因是: 肿瘤范围在 T<sub>0</sub> 和 T<sub>50</sub> 时相差异最大, 稳健性优化方法已考虑肿瘤变化的极限情况。

目标优化函数设置如下: CTV 最小剂量 D<sub>min</sub> 限值为 60 Gy [RBE], 权重为 100, 使用稳健目标函数。CTV 最大剂量 D<sub>max</sub> 限值为 61 Gy [RBE], 权重为 60, 使用稳健目标函数。靶区外剂量跌落函数用

Dose Fall off 表示, 其中最大剂量 D<sub>max</sub> 限值为 60 Gy [RBE], 最小剂量限值 D<sub>min</sub> 为 10 Gy [RBE], 衰减距离为 1 cm, 权重为 20。正常肺组织等效均匀剂量 (EUD) 平均值为 5 Gy [RBE], 权重为 1。5 Gy 正常肺组织照射体积 V<sub>5Gy</sub> [RBE] 体积限值不高于 10%, 权重为 20。脊髓最大剂量限值 D<sub>max</sub> 限值不高于 10 Gy [RBE], 权重为 10。

(2) 稳健性优化算法: 使用的稳健优化算法是极小极大值优化方法<sup>[17]</sup>。目标函数为公式(1)。

$$\min_{x \in X} \left[ \max_{s \in S} \sum_{i=1}^N w_i f_i(d(x, s)) \right] \quad (1)$$

式中  $x$  为可执行计划解空间, 包括 IMPT 计划中扫描点粒子数目;  $S$  为扰动的场景解空间, 包括患者摆位不确定性、射程不确定性以及 CTV 在 4DCT 中变化不确定性;  $d(x, s)$  表示特定扰动场景中的剂量分布;  $f_1 \dots f_n$  表示优化过程中使用稳健优化的目标函数;  $w_1 \dots w_n$  分别是相应的稳健优化函数权重。该算法通过搜寻最大扰动场景下目标函数值和的极小值得到 IMPT 名义计划 (Nominal)。

(3) 剂量算法: 剂量算法为蒙特卡洛 (Monte Carlo, MC), 该算法由 RaySearch 公司内部开发, 设计初衷就是在保持相关物理建模精度之上, 尽量提高优化计算的速度。MC 代码输运过程包括初级质子和次级离子 (次级质子、氦和阿尔法离子), 初级质子和次级质子采用 II 级输运方法, 而较重的次级离子仅按照连续慢化近似输运, 从而忽略了次生氦核和阿尔法粒子的核吸收、多次库仑散射和能量跃迁<sup>[18]</sup>。研究表明对于肺部或者较小的肿瘤, 笔形束算法无法满足 ±3% 剂量精度要求, 改用 MC 算法可以提高剂量精度<sup>[19-20]</sup>。

4. Interplay 效应评估: 为了评估 Interplay 效应, 需要计算 4D 动态剂量分布, 使用 RayStation 脚本编写的质子治疗模拟程序对其进行仿真, 治疗参数包括: ①每个扫描点执行时间 4 ms/MU; ②每个扫描点运动速度 250 cm/s; ③等能量层的切换时间 2 s。另外, Interplay 效应还与患者呼吸周期、初始相位等特征有关。假设患者治疗的初始相位为呼气末 T<sub>50</sub> 时相, 呼吸周期为 4 s, 对这两个变量误差分析超出了本研究范围。

基于患者 4DCT 影像, 通过计算 4D 静态剂量分布、动态剂量分布在感兴趣区的 DVH 指标差异百分比量化描述 Interplay 效应, 如公式(2)所示:

$$\Delta I_{ROI, DVH} (\%) = \frac{4DSD_{(ROI, DVH)} - 4DDD_{(ROI, DVH)}}{4DSD_{(ROI, DVH)}} \times 100\% \quad (2)$$

式中  $4DSD_{(ROI, DVH)}$  为 4D 静态剂量在某个器官的 DVH 指标,  $4DDD_{(ROI, DVH)}$  为 4D 动态剂量在某个器官的 DVH 指标。这里 ROI 选取 CTV 和双肺为评价器官, 靶区 DVH 指标包括靶区处方 ( $D_{95\%}$  为 95% 靶体积接受的剂量), 适形指数 ( $CI = V_{ref}/V_t$ ,  $V_{ref}$  为被处方剂量包含体积,  $V_t$  为靶体积) 和均匀数指数 ( $HI = D_{2\%}/D_{98\%}$ ,  $D_{2\%}$  和  $D_{98\%}$  分别表示 2% 和 98% 靶体积所接受的剂量); 双肺 DVH 指标包括  $V_{5Gy[RBE]}$ 、 $V_{20Gy[RBE]}$ 、 $V_{30Gy[RBE]}$  (依次代表 5 Gy [RBE], 20 Gy [RBE] 和 30 Gy [RBE] 剂量所照射的体积大小)。

5. 等能量层重扫描技术: 为了缓解 Interplay 效应, 采用对每个等能量层进行多次重复扫描照射的技术。等能量层的多次重复扫描策略主要分为两种, 分别是限定每个等能量层最大 MU 数以及对每个等能量层采取设定的重扫描次数。本研究对每个等能量层采用设定的重复扫描次数, 分别采用 3、4、5、6、7 五种次数对 IMPT 计划的等能量层进行重复扫描, 利用质子治疗模拟程序评估 5 种等能量层重复扫描后 IMPT 计划的 Interplay 效应。在计划进行分割时, 为避免计划无法执行情况发生, 每个扫描点最小 MU 设置为机器可执行的最小 MU 单位。

## 结 果

1. Interplay 对靶区剂量的影响: 对 8 例患者靶区 CTV 覆盖  $D_{95\%}$  的影响见表 3。考虑到呼吸运动, 所有患者 4D 动态剂量在靶区  $D_{95\%}$  指标都呈现不同程度的降低 (6.7%~23.6%)。其中第 1、2 例患者靶区覆盖的降幅最明显, 分别达到 19.7%、23.6% 左右。同时, 8 例患者的 CTV 的 HI、CI 值也明显降低。通过  $\Delta I$  公式定量评估 8 例患者 4D 静态、动态剂量在 CTV  $D_{95\%}$ 、CI、HI 降低百分比均值分别为 13.7%、12.7%、24.6%。

2. Interplay 效应对双肺剂量的影响: 相互影响

效应对 8 例患者双肺  $V_{5Gy}$ 、 $V_{20Gy}$ 、 $V_{30Gy}$  的影响如图 1 所示。由于呼吸运动的影响, 患者 4D 动态剂量在双肺剂量体积略有上升, 应用  $\Delta I$  公式计算后相互影响效应对危及器官双肺  $V_{5Gy}$ 、 $V_{20Gy}$ 、 $V_{30Gy}$  平均值分别提高了 0.8%、3.4%、2.6%。

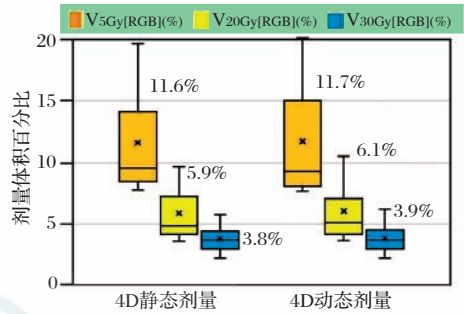


图 1 8 例肺癌患者使用箱体图描述相互影响效应对双肺各剂量体积指标的影响 [方框表示四分位范围, 从 25%~75%, 框内中心线表示中位数, 叉号表示均值。各剂量体积指标在 4D 静态剂量的均值分别为 11.6% (橙色)、5.9% (黄色) 和 3.8% (蓝色); 在 4D 动态剂量的均值分别为 11.7% (橙色)、6.1% (黄色) 和 3.9% (蓝色)]

3. 等能量层重扫描技术对 Interplay 效应缓解作用

(1) 等能量层重扫描技术的 4D 动态剂量分布: 以第 2 例患者的计划为例, 分别计算该患者的 4D 静态剂量分布, 初始计划 4D 动态剂量分布以及经 3、4、5、6、7 等能量层重复扫描后计划的 4D 动态剂量分布。计划剂量分布如图 2 所示。4D 静态剂量分布中, 处方剂量 60 Gy (RBE) 等剂量线基本能覆盖肿瘤体积, 考虑到相互影响效应, 该等剂量线分布急剧恶化, 甚至 50 Gy (RBE) 等剂量线也未能包括靶区, 分别经过不同次数的等能量层扫描, 处方剂量线虽未能覆盖靶区, 但靶区剂量显著提高, 50 Gy (RBE) 等剂量线已能基本能覆盖靶区 (图 2C-2G)。同时, 危及器官双肺的等剂量线未发现明显的变化。

(2) 等能量层重扫描技术对靶区 Interplay 效应的缓解: 采用等能量层重扫描技术对 IMPT 计划的等能量层分别进行 3、4、5、6、7 次重扫描。采用质子治疗模拟程序以  $T_{50}$  为初始时相, 分别计算 5 组 4D 动态剂量分布。由表 4 可以看出, 患者使用等能量层重扫描技术后, 靶区覆盖率  $D_{95\%}$  呈现不同程度的提高, 应用公式  $\Delta I$  计算得到 3、4、5、6、7 次等能量层扫描后 8 例患者相互影响效应缓解范围分别为 0.2%~14%、0.5%~9.8%、0.2%~8.5%、0.1%~

表 3 8 例肺癌患者相互影响效应对靶区剂量的影响

患者编号	95%靶区覆盖		靶区适形指数		靶区均匀性指数	
	4D 静态剂量	4D 动态剂量	4D 静态剂量	4D 动态剂量	4D 静态剂量	4D 动态剂量
1	5 998	4 816	0.28	0.20	0.95	0.81
2	5 994	4 582	0.23	0.14	0.96	0.69
3	5 989	5 435	0.15	0.09	0.95	0.91
4	5 997	5 594	0.10	0.08	0.95	0.89
5	6 010	5 390	0.12	0.09	0.94	0.91
6	6 001	5 297	0.51	0.33	0.94	0.78
7	5 999	5 010	0.25	0.15	0.95	0.85
8	6 005	5 312	0.22	0.16	0.96	0.79

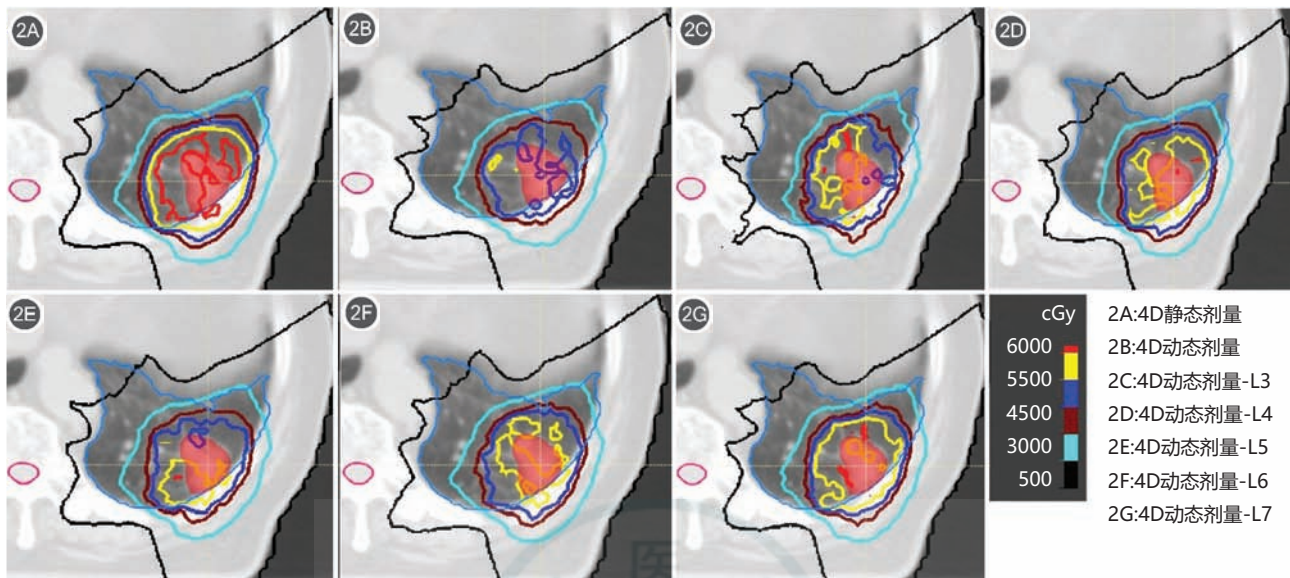


图2 第2例肺癌患者各种计划在患者轴状位的4D剂量分布图(2A为4D静态剂量;2B为2D动态剂量;2C-2G分别为3~7次等能量层扫描后,患者轴状位的4D剂量分布图,红色填充区域为靶区)

7.8%、2.6%~14.3%。分别统计3~7次能量层重复扫描技术对靶区 $D_{95\%}$ 的Interplay效应缓解效果,其均值分别达4.5%、3.8%、3.8%、3.6%、5.7%。等能量层重扫描技术对靶区CTV均匀性和适形性也有很好的缓解效果。分别统计3~7等能量层重复扫描技术对8例患者靶区适形性的相互影响效应的缓解效果,其均值分别达7.1%、8.9%、10.7%、10.7%、10.8%;对靶区均匀性的相互影响效应的缓解效果,其均值分别达18.6%、14.6%、18.3%、20.5%、23.2%。

(3)等能量层重扫描技术对危及器官Interplay效应的缓解:与未使用等能量层重复扫描技术下4D动态剂量相比,使用之后部分患者的危及器官双肺 $V_{20Gy[RBE]}$ 指标的照射剂量体积略有降低缓解的趋势见表4。应用 $\Delta I$ 公式定量得到3~7次等能量层扫描后,8例患者相互影响效应对双肺 $V_{20Gy}$ 影响缓解范围分别为1.2%~4.2%、1.2%~5.7%、0.5%~5.9%、0.1%~5.3%、0.2%~4.9%;统计3~7次等能量层重复扫描技术对8例患者双肺 $V_{20Gy}$ 相互影响效应的缓解效果,其均值分别达1.5%、1.8%、1.7%、1.6%、1.9%。

## 讨 论

质子点扫描照射过程中,靶区和扫描的位置都随时间变化,部分质子点扫描出现脱靶,从而引起靶区剂量恶化,即相互影响效应。由于患者运动幅度、肿瘤大小等因素的影响,不同的IMPT计划执行所产生的相互影响效应各不相同。临床通过比较IMPT计划的4D静、动态剂量的差异,来决定患者

是否适合IMPT计划治疗。本研究基于开发的RayStation脚本工具,调用回旋加速器临床执行的特征参数,用以模拟计划执行过程的4D动态剂量。研究发现,在相互影响效应的影响下,患者靶区覆盖、均匀性和适形性均出现不同程度的降低(表3),双肺剂量体积略有增加(图1),这与其他研究结果是一致的<sup>[21-25]</sup>。由于质子照射点的范围小,靶区的运动容易造成脱靶,从而产生靶区边缘钝化;靶区覆盖降低,均匀性和适形性降低的结果。而由于双肺体积大,相互影响效应对双肺剂量体积的影响并不明显。本研究采用5种不同的等能量层重扫描技术缓解相互影响效应,结果表明等能量层重扫描技术可以改善患者靶区覆盖、均匀性和适形性(表4)。对比5种重扫描方式的动态剂量分布发现靶区剂量改善的效果与重复扫描次数的并无关系,其原因是相互影响效应与肿瘤体积、肿瘤呼吸幅度及计划扫描点的数目都有关系,建议临床对相互影响效应进行个体化分析,选择最佳的扫描次数<sup>[26]</sup>。另外,本研究结果显示重扫描技术对患者的双肺的剂量体积略有减小,但减小趋势与重复扫描的次数无明显趋势。

本研究对患者个体化特征进行简化处理,对患者呼吸模式、呼吸周期和初始相位做了统一的规定,但临床执行中可能需要考虑更多的个体化因素。首先,患者的呼吸模式和呼吸周期因人而异,即使对患者进行呼吸训练,也难以保证患者治疗过程中的呼吸模式和呼吸周期保持一致性。其次,在模拟计算过程中,初始相位的不同会引起相互影响效应的变

**表 4** 8 例肺癌患者不同计划的 4D 动态剂量分布对靶区覆盖、适形性、均匀性及双肺  $V_{20Gy}[RBE]$  的影响

患者编号	95%靶区覆盖					
	4D 动态剂量	L3 <sup>a</sup>	L4 <sup>a</sup>	L5 <sup>a</sup>	L6 <sup>a</sup>	L7 <sup>a</sup>
1	4 816	5 670	5 130	5 271	5 035	5 409
2	4 582	4 985	5 174	5 063	5 050	5 441
3	5 435	5 609	5 466	5 527	5 442	5 516
4	5 594	5 565	5 539	5 529	5 478	5 595
5	5 390	5 474	5 485	5 526	5 519	5 543
6	5 297	5 386	5 491	5 555	5 689	5 606
7	5 010	5 386	5 345	5 360	5 345	5 423
8	5 312	5 325	5 426	5 241	5 439	5 470

患者编号	靶区适形指数					
	4D 动态剂量	L3 <sup>a</sup>	L4 <sup>a</sup>	L5 <sup>a</sup>	L6 <sup>a</sup>	L7 <sup>a</sup>
1	0.2	0.23	0.23	0.25	0.26	0.27
2	0.14	0.16	0.19	0.2	0.21	0.22
3	0.09	0.12	0.11	0.12	0.13	0.14
4	0.08	0.09	0.09	0.09	0.09	0.1
5	0.09	0.1	0.1	0.11	0.12	0.12
6	0.33	0.42	0.44	0.45	0.48	0.49
7	0.15	0.23	0.23	0.22	0.23	0.25
8	0.16	0.2	0.2	0.21	0.21	0.22

患者编号	靶区均匀性指数					
	4D 动态剂量	L3 <sup>a</sup>	L4 <sup>a</sup>	L5 <sup>a</sup>	L6 <sup>a</sup>	L7 <sup>a</sup>
1	0.81	0.92	0.89	0.92	0.93	0.94
2	0.69	0.82	0.87	0.9	0.91	0.9
3	0.91	0.93	0.93	0.95	0.94	0.93
4	0.89	0.93	0.95	0.95	0.95	0.94
5	0.91	0.92	0.93	0.93	0.93	0.93
6	0.78	0.87	0.94	0.94	0.94	0.93
7	0.85	0.9	0.91	0.93	0.92	0.93
8	0.79	0.88	0.89	0.93	0.93	0.93

患者编号	双肺 $V_{20Gy}[RBE]$					
	4D 动态剂量	L3 <sup>a</sup>	L4 <sup>a</sup>	L5 <sup>a</sup>	L6 <sup>a</sup>	L7 <sup>a</sup>
1	4.54	4.4	4.42	4.3	4.28	4.2
2	4.86	5.13	5.03	5.2	4.86	5.29
3	5.39	5.2	5.05	5.29	5.39	5.41
4	6.33	6.25	6.23	6.2	6.33	6.15
5	4.23	4.12	4.1	4.15	4.13	4.16
6	3.67	3.6	3.58	3.65	3.67	3.62
7	10.3	10.1	9.9	9.7	10.1	9.5
8	10.5	10.3	10	10.2	10.4	10.1

注：<sup>a</sup>L3-L7 分别为 3~7 次等能量层重扫描技术后计划的 4D 动态剂量

化<sup>[26]</sup>。患者每次治疗的初始时相是随机分布,因此随机分配初始时相会增加计算复杂度,但是有望更准确的模拟计划执行。再次,患者 4D 剂量的叠加依赖于所使用的形变算法,然而形变算法属于数学优化的范畴,不可避免的出现近似误差。另外,本研究进行 4D 静、动态剂量计算时,基于患者 10 个时

相的 CT 数据均匀分布一个呼吸周期中,用形变配准技术把患者其余 9 个时相的剂量等权重的叠加到 T<sub>50</sub> 时相。Rouabhi 等<sup>[27]</sup>使用均匀分布、正弦分布和患者特征分布 3 种不同的时间几率分布进行 4D 剂量不确定性,发现采用无论采用均匀分布还是正弦分布,计算出的 4D 剂量近似于患者特征分布得到的 4D 剂量。

总之,对于靶区运动幅度较大的肺癌患者,需结合患者临床特征参数(计划、呼吸模式、呼吸周期等)来评估相互影响效应。等能量重扫描技术可以缓解相互影响效应,但对于最佳的重叠扫描次数,需要结合患者临床特征选择最佳的方案。本研究相互影响效应的评估及缓解方案为临床医生提供参考依据,以便找到适合患者的最佳质子治疗方案。

**利益冲突** 本文所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 商海焦负责方案设计、数据统计、论文撰写;王越男负责提供数据、数据校对审核;蒲越虎、刘晨彬、贺晓东负责论文校对、修改及完善

### 参 考 文 献

- [1] Zhang X, Li Y, Pan X, et al. Intensity-modulated proton therapy reduces the dose to normal tissue compared with intensity-modulated radiation therapy or passive scattering proton therapy and enables individualized radical radiotherapy for extensive stage III B nonsmall-cell lung cancer: a virtual clinical study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 77 (2): 357-366. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.028.
- [2] Register SP, Zhang X, Mohan R, et al. Proton stereotactic body radiation therapy for clinically challenging cases of centrally and superiorly located stage I non-small-cell lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80 (4): 1015-1022. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.012.
- [3] Kesarwala AH, Ko CJ, Ning H, et al. Intensity-modulated proton therapy for elective nodal irradiation and involved-field radiation in the definitive treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer: a dosimetric study [J]. *Clin Lung Cancer*, 2015, 16 (3): 237-244. DOI: 10.1016/j.clcc.2014.12.001.
- [4] Lomax AJ. Intensity modulated proton therapy and its sensitivity to treatment uncertainties 2: the potential effects of inter-fraction and inter-field motions [J]. *Phys Med Biol*, 2008, 53 (4): 1027-1042. DOI: 10.1088/0031-9155/53/4/014.
- [5] Liu W, Frank SJ, Li X, et al. Effectiveness of robust optimization in intensity-modulated proton therapy planning for head and neck cancers [J]. *Med Phys*, 2013, 40 (5): 051711 - 051718. DOI: 10.1118/1.4801899.
- [6] Liu W, Zhongxing L, Steven E, et al. Impact of respiratory motion on worst-case scenario optimized intensity modulated proton therapy for lung cancers [J]. *Pract Radiat Oncol*, 2015, 5 (2): e77 - e86. DOI: 10.1016/j.prro.2014.08.002.
- [7] Kraus KM, Heath E, Oelfke U. Dosimetric consequences of tumor motion due to respiration for a scanned proton beam [J]. *Phys Med Biol*, 2011, 56 (20): 6563-6581. DOI: 10.1088/0031-9155/56/20/003.
- [8] Lambert J, Suchowerska N, McKenzie DR, et al. Intra-fractional motion during proton beam scanning [J]. *Phys Med Biol*, 2005, 50 (20): 4853-4862. DOI: 10.1088/0031-9155/50/20/008.

- [9] Li Y, Kardar L, Li X, et al. On the Interplay effects with proton scanning beams in stage III lung cancer [J]. *Med Phys*, 2014, 41 (2): 021721. DOI: 10.1118/1.4862076.
- [10] Kardar L, Li YP, Li XQ, et al. Evaluation and mitigation of the Interplay effects for intensity modulated proton therapy for lung cancer in a clinical setting [J]. *Pract Radiat Oncol*, 2014, 4 (6): e259-e268. DOI: 10.1016/j.prro.2014.06.010.
- [11] Chang JY, Zhang XD, Knopf A. Consensus guidelines for implementing pencil-beam scanning proton therapy for thoracic malignancies on behalf of the PTCOG thoracic and lymphoma subcommittee [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 99 (1): 41-50. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.05.014.
- [12] Grassberger C, Dowdell S, Lomax A, et al. Motion interplay as a function of patient parameters and spot size in spot scanning proton therapy for lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86 (2): 380-386. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.01.024.
- [13] Zenklusen SM, Pedroni E, Meer D. A study on repainting strategies for treating moderately moving targets with proton pencil beam Scanning at the new gantry 2 at PSI [J]. *Phys Med Biol*, 2010, 55 (17): 5103-5121. DOI: 10.1088/0031-9155/55/17/014.
- [14] Weistrand O, Svensson S. The anaconda algorithm for deformable image registration in radiotherapy [J]. *Med Phys*, 2015, 42 (1): 40-53. DOI: 10.1118/1.4894702.
- [15] Kadoya N, Nakajima Y, Saito M, et al. Multi-institutional validation study of commercially available deformable image registration software for thoracic images [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 96 (3): 422 - 431. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.05.012.
- [16] Paganetti H. Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations [J]. *Phys Med Biol*, 2012, 57 (11): R99-R117. DOI: 10.1088/0031-9155/57/11/R99.
- [17] 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. DOI: 10.1118/1.3556559.
- [18] Engdahl S. Validation of ion therapy dose calculation algorithms by Monte Carlo [M]. Stockholm: Physics of Medical Imaging Department of Physics, 2015.
- [19] Langner UW, Mundis M, Strauss D, et al. A comparison of two pencil beam scanning treatment planning systems for proton therapy [J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2018, 19 (1): 156-163. DOI: 10.1002/acm2.12235.
- [20] Taylor PA, Kry SF, Followill DS. Pencil beam algorithms are unsuitable for proton dose calculations in lung [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 99 (3): 750-756. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.003.
- [21] Bortfeld T, Jokivarsi K, Goitein M, et al. Effects of intra-fraction motion on IMRT dose delivery: statistical analysis and simulation [J]. *Phys Med Biol*, 2002, 47 (13): 2203-2220. DOI: 10.1088/0031-9155/47/13/302.
- [22] Phillips MH, Pedroni E, Blattmann H, et al. Effects of respiratory motion on dose uniformity with a charged particle scanning method [J]. *Phys Med Biol*, 1992, 37 (1): 223-234. DOI: 10.1088/0031-9155/37/1/016.
- [23] Lambert J, Suchowska N, McKenzie D, et al. Intra-fractional motion during proton beam scanning [J]. *Phys Med Biol*, 2005, 50 (20): 4853-4862. DOI: 10.1088/0031-9155/50/20/008.
- [24] Kraus K, Heath E, Oelfke U. Dosimetric consequences of tumour motion due to respiration for a scanned proton beam [J]. *Phys Med Biol*, 2011, 56 (20): 6563-6581. DOI: 10.1088/0031-9155/56/20/003.
- [25] Bert C, Grözinger S, Rietzel E. Quantification of interplay effects of scanned particle beams and moving targets [J]. *Phys Med Biol*, 2008, 53 (9): 2253-2265. DOI: 10.1088/0031-9155/53/9/003.
- [26] Erik E, Lars G, Elin H. Effectiveness of different rescanning techniques for scanned proton radiotherapy in lung cancer patients [J]. *Phys Med Biol*, 2018, 63 (9): 095006. DOI: 10.1088/1361-6560/aabb7b.
- [27] Rouabhi O, Ma MY, Bayouth J, et al. Impact of temporal probability in 4D dose calculation for lung tumors [J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2015, 16 (6): 110-118. DOI: 10.1120/jacmp.v16i6.5517.

(收稿日期: 2018-12-13)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 谨防诈骗声明

据专家、作者反映,近期有不法分子假冒《中华放射肿瘤学杂志》编辑部人员,建立假网站,进行所谓约稿、组稿和编辑出版活动,以骗取所谓“审稿费”“版面费”“加急费”,甚至有些不法分子窃取了作者姓名和稿件名称等信息。此行为严重影响了我刊声誉,给作者造成了损失,对于这种违法行为,本刊在此郑重提醒广大作者。

1. 投稿方式: <http://www.cjro.org>。其他任何方式接收投稿均为假冒。

2. 联系邮箱: [cjron@cmaph.org](mailto:cjron@cmaph.org)。任何以“某编辑”的名义用个人邮箱与您联系均为假冒。

3. 联系电话: 010-87788294。如遇任何与收费有关的疑似假冒行为,请拨打电话进行确认。

4. 所有投稿均需经过严格的同行评议,编辑加工后方可发表,本刊不存在所谓的“编辑部内部征稿”“加急通道”;本刊无审稿费、加急费等收费项目;绝不会利用个人账户、二维码等非正式方式收取任何费用。

请广大作者提高防范意识,明辨真伪,避免上当受骗。如果作者因此遭受经济损失,请及时联系当地公安部门报案。

《中华放射肿瘤学杂志》编辑部