

鼻咽癌容积旋转调强放疗腮腺剂量预测研究*

明智¹, 黄文佳², 王东^{1△}, 刘可¹, 胡胜荣³

(1. 自贡市第一人民医院放疗室, 四川自贡 643000; 2. 自贡市第一人民医院放射科, 四川自贡 643000;
3. 自贡市第四人民医院肿瘤科, 四川自贡 643000)

[摘要] **目的** 构建鼻咽癌容积旋转调强放疗(VMAT)腮腺剂量预测模型, 并验证其准确性。**方法** 选取自贡市第一人民医院 45 例和自贡市第四人民医院 30 例行 VMAT 的鼻咽癌患者, 提取靶区和危及器官腮腺的解剖空间位置关系, 以靶区体积、处方剂量、腮腺体积、靶区和腮腺空间位置量为输入量, 以腮腺 15%、30%、45% 体积所占的剂量(D_{15} 、 D_{30} 、 D_{45})和平均剂量(D_{mean})作为输出量, 经主成分分析建立回归方程模型预测腮腺剂量, 并验证模型的准确性。**结果** 建立了腮腺剂量的预测模型方程。预测值与实际值相比, 腮腺 D_{15} 的相对误差在 0.11%~3.13%, D_{30} 的相对误差在 0.10%~3.72%, D_{45} 的相对误差在 4.54%~10.53%, D_{mean} 的相对误差在 0.35%~5.56%。腮腺 D_{30} 实际值与预测值差异有统计学意义($P < 0.05$), D_{15} 、 D_{45} 和 D_{mean} 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 该模型可以较为准确地预测鼻咽癌 VMAT 计划腮腺剂量。

[关键词] 鼻咽癌; 容积旋转调强放疗; 腮腺剂量; 模型预测

[中图分类号] R815.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2023)02-0235-05

Parotid dose prediction in volumetric modulated arc radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma*

MING Zhi¹, HUANG Wenjia², WANG Dong^{1△}, LIU Ke¹, HU Shengrong³

(1. Room of Radiotherapy; 2. Department of Radiology, Zigong Municipal First People's Hospital, Zigong, Sichuan 643000, China; 3. Department of Radiotherapy, Zigong Municipal Fourth People's Hospital, Zigong, Sichuan 643000, China)

[Abstract] **Objective** To construct the dose prediction model of volumetric modulated arc radiotherapy (VMAT) of parotid gland for nasopharyngeal carcinoma, and to verify its accuracy. **Methods** Forty-five cases of nasopharyngeal carcinoma undergoing VMAT in the Zigong Municipal First People's Hospital and 30 cases of nasopharyngeal carcinoma undergoing VMAT in the Zigong Municipal Fourth People's Hospital were selected. The anatomical spatial relationship of target areas and parotid gland of the organ at risk was extracted, and the target area volume, prescription dose, parotid gland volume, target area and spatial location amount of parotid gland were used as the inputs amounts, the dose occupied by 15%, 30% and 45% of parotid gland volume (D_{15} , D_{30} , D_{45}) and mean dose (D_{mean}) served as the output amounts, the regression equation model for predicting the parotid gland dose was established by principal component analysis, and its accuracy was verified. **Results** The predictive model of parotid gland dose was established. In the comparison between the predictive value and actual measurement value, the relative error range of parotid D_{15} was 0.11%–3.13%, which of D_{30} was 0.10%–3.72%, which of D_{45} was 4.54%–10.53%, and which of D_{mean} was 0.35%–5.56%; the difference between the actual value of parotid gland D_{30} and the predictive value was statistically significant ($P < 0.05$), and which among D_{15} , D_{45} and D_{mean} had no statistical difference ($P > 0.05$). **Conclusion** The model could more accurately predict the dose of parotid gland in IMRT plan for nasopharyngeal carcinoma.

[Key words] nasopharyngeal carcinoma; volumetric modulated arc radiotherapy; parotid dose; model dose prediction

鼻咽癌是头颈部常见的恶性肿瘤之一, 在东南亚地区发病率较高, 我国是鼻咽癌高发区^[1]。由于鼻咽

* 基金项目: 四川省卫生信息学会项目(2021021)。 作者简介: 明智(1987-), 副主任技师, 硕士, 主要从事放射物理研究。 △ 通信作者, E-mail: 26057769@qq.com。

癌病灶隐匿、位置较深、周围正常组织解剖结构复杂,早期症状不明显,发现时多数难以通过手术完整切除。放疗在鼻咽癌的治疗中扮演着重要角色。近年来,随着调强放疗技术的发展,鼻咽癌放疗实现了病灶区域高剂量照射,同时周围危及器官因低剂量得以被保护^[2]。然而在鼻咽癌或其他头颈部肿瘤放疗过程中,或多或少会出现放射性毒副反应,如放射性腮腺炎是常见的放疗并发症^[3]。腮腺功能对口腔唾液组成、流量及口干情况均有影响^[4],因此,在头颈部肿瘤放疗过程中需要对腮腺等危及器官进行保护。预测危及器官的准确剂量有助于把控质量、控制流程,减小误差,对于经验缺乏的放疗医务人员起到预判作用^[5]。丘敏敏等^[6]预测了食管癌共面调强放疗肺受量,发现准确度较高。LIU 等^[7]基于卷积神经网络较为精准地预测了鼻咽癌螺旋断层放疗三维剂量分布。MOORE 等^[8]基于剂量体积直方图(dose-volume histogram, DVH)利用概率分布函数建立与距离相关的模型预测了前列腺癌和头颈部肿瘤的剂量。本研究基于 DVH 数据和 Python 工具包,采用数据分析方法,提取鼻咽癌靶区和危及器官腮腺的解剖空间位置关系,建立数学模型预测腮腺的剂量。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取自贡市第一人民医院 45 例和自贡市第四人民医院 30 例行容积旋转调强放疗(VMAT)的鼻咽癌患者。年龄 38~78 岁,中位年龄 58 岁。其中 T2 期 22 例、T3 期 28 例、T4 期 25 例, N0 期 18 例、N1 期 20 例、N2 期 21 例、N3 期 9 例、N4 期 7 例。本研究经医院医学伦理委员会批准[伦理(M)2022-010]。

1.2 方法

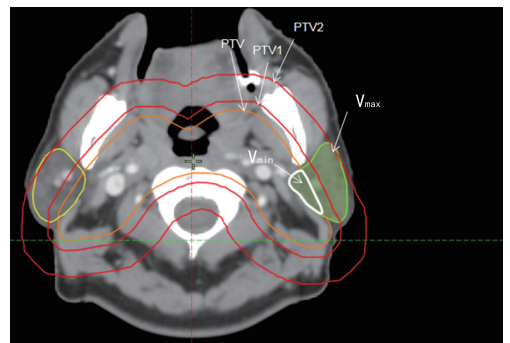
1.2.1 计划设计

使用热塑膜及专用碳纤维板和头枕固定患者,在 CT 模拟定位机下仰卧位增强扫描,CT 扫描层厚 3 mm,扫描范围为颅顶至锁骨下 3 cm。在 Varian Eclipse 13.6 放疗计划工作站,由高年资医生勾画靶区和危及器官,再由物理师在计划系统设计放疗计划。靶区类型包括原发病灶 66~70 Gy,阳性淋巴结区 66~70 Gy,高危预防区 59~63 Gy,低危预防区 50~54 Gy,部分涉及多靶区的采用同步推量^[9]。所有计划都是在 Varian Trilogy 加速器完成,对患者制订 VMAT 计划,均为 2 个全弧(顺时针 181°~179°,逆时针 179°~181°)。

1.2.2 数学模型构建

危及器官和靶区的空间位置及重叠体积与危及器官受量密切相关^[10-11]。选择靶区处方剂量、靶区体积、左右腮腺体积、靶区和腮腺的空间位置量作为输入量,腮腺剂量评价指标[15%、30%、45% 体积所占的剂量(D_{15} 、 D_{30} 、 D_{45})和平均剂量(D_{mean})]作为输出量。靶区和腮腺的空间位置关系采用外扩重叠体积

的特征信息表述^[6]。(1)根据调强放疗计划剂量分布特性,做以下理想状态的假设:100% 等剂量曲线恰好包绕靶区边缘;在靶区外,剂量分布随靶区在前后左右方向上均匀外扩而梯度下降,且任何等剂量边界都是靶区边缘的外扩;将上下方向的剂量分布考虑为 0,忽略其剂量影响。(2)根据上述假设,靶区在前后左右方向均匀外扩,并获取每次外扩时靶区与腮腺的重叠体积,此体积等效于梯度下降剂量与腮腺的重叠量。重叠体积随外扩不断增加,外扩为 0 时重叠体积最小,腮腺的最大剂量体积则是当外扩至重叠体积不再增加时;当原始靶区(PTV)分别外扩 0、0.5、1.0、1.5、2.0 cm 时,重叠的体积慢慢增大,重叠体积与外扩距离作最小二乘法获取其拟合直线,直线斜率(k)即是重叠体积 V 的变化速度也是剂量下降速度。因此,本文取 V_{min} 、 V_{max} 及 k 作为描述靶区和腮腺空间位置量,见图 1。



PTV1:外扩 0.5 cm;PTV2:外扩 1.5 cm; V_{min} (白色区域):PTV 与腮腺最小相交体积; V_{max} :PTV2 与腮腺最大相交体积。

图 1 重叠体积与外扩距离平面示意图

1.2.3 验证预测模型

75 例患者中 60 例作为训练集,15 例作为验证集。从计划系统中获取 60 例训练集患者靶区体积、处方剂量、腮腺体积、靶区和腮腺空间位置量(V_{min} 、 V_{max} 、 k),再从 DVH 获取腮腺的 D_{15} 、 D_{30} 、 D_{45} 和 D_{mean} 。对输入量做主成分分析,将输入量写成矩阵的形式并标准化,计算出协方差矩阵的特征向量和特征值。以输入量作为自变量,输出量作为因变量进行多元非线性回归分析,求出回归方程建立预测模型。数据处理工具为 Python 工具包。将验证集 15 例患者的输入量和输出量导入预测模型,求出腮腺剂量预测指标,并将其与实际腮腺剂量进行对比分析,验证预测模型的准确性和可靠性。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 预测模型

输入量经过空间转换和降维处理后,有 4 个特征向量 $a_1 \sim a_4$ 贡献率较大(大于 99%),忽略其余 2 个贡献率很小的特征向量,见图 2。输入量主成分分析

处理和回归方程的形式分别如式(1)(2)所示:

$$z = (x - \mu) / \delta \tag{1}$$

其中, x 为矩阵中标准化前的值, z 为标准化后的值, μ 为待标准化矩阵的平均值, δ 为标准差。

$$y = C_0 + C_1 * x_1 + C_2 * x_1^2 + C_3 * x_1^3 + C_4 * x_2 + C_5 * x_2^2 + C_6 * x_2^3 + \dots + C_{10} * x_4 + C_{11} * x_4^2 + C_{12} * x_4^3 \tag{2}$$

式中, y 为回归方程的因变量, 为预测模型的输出量; $x_1 \sim x_4$ 为回归方程的自变量, 即预测模型的输入主成分变量; $C_1 \sim C_{12}$ 为回归方程的待定系数。通过多元非线性回归分析求得腮腺的 D_{15} 、 D_{30} 、 D_{45} 和 D_{mean} 对应的 $C_1 \sim C_{12}$ 如表 1 所示, 即为腮腺剂量的预测模型方程结果。

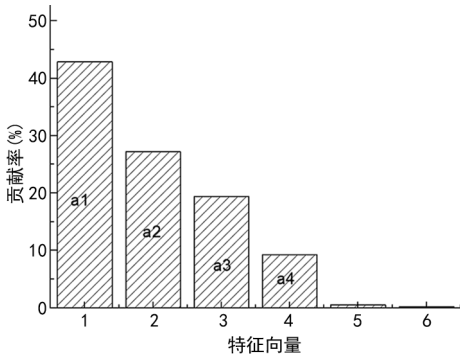


图 2 特征向量的贡献率

2.2 预测值与实际值比较

腮腺 D_{15} 、 D_{30} 、 D_{45} 和 D_{mean} 实际值和预测值见图 3。腮腺 D_{30} 实际值与预测值的差异有统计学意义 ($P < 0.05$), D_{15} 、 D_{45} 和 D_{mean} 实际值与预测值的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。腮腺 D_{15} 的相对误差在 0.11%~3.13%, D_{30} 的相对误差在 0.10%~3.72%, D_{45} 的相对误差在 4.54%~10.53%, D_{mean} 的相对误差在 0.35%~5.56%, 见图 4。

表 1 预测腮腺剂量的多元非线性回归模型系数

系数	腮腺 D_{15}	腮腺 D_{30}	腮腺 D_{45}	腮腺 D_{mean}
C_0	10.45	3.45	-1.01	12.56
C_1	-10.11	12.14	-1.32	5.12
C_2	8.11	-15.10	-10.45	-3.45
C_3	15.12	-10.05	20.12	-5.16
C_4	8.31	8.52	-8.45	15.21
C_5	11.21	-11.12	0.56	-6.42
C_6	3.25	-12.46	-20.12	-1.08
C_7	0	-8.12	-12.15	20.17
C_8	16.80	50.11	-12.52	-10.09
C_9	-5.41	-8.02	8.45	-30.21
C_{10}	12.52	3.40	15.21	42.05
C_{11}	-1.21	13.20	-15.26	15.12
C_{12}	1.25	5.10	8.14	-8.26

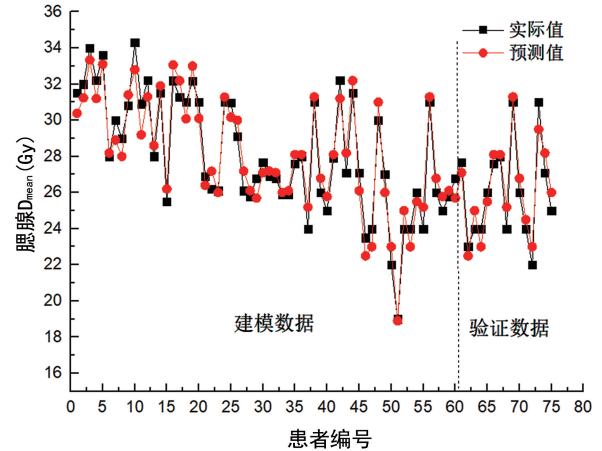
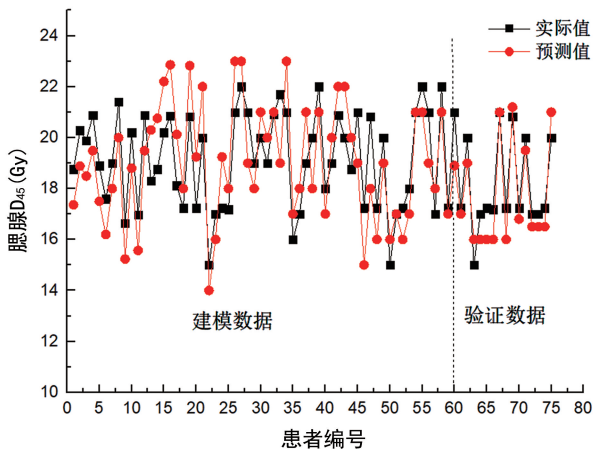
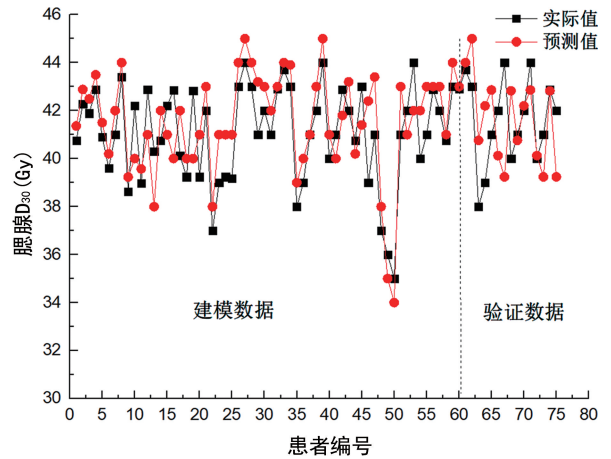
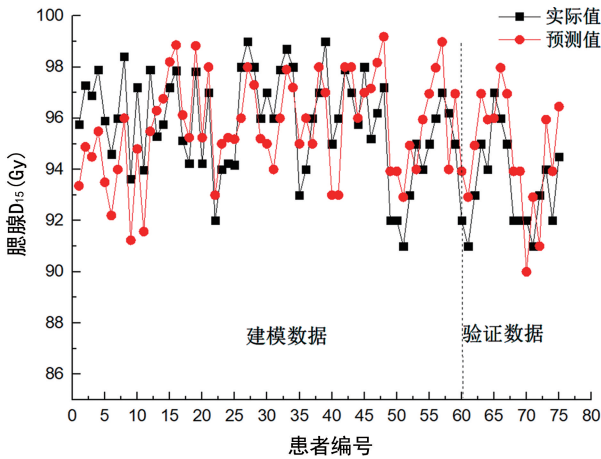


图 3 腮腺剂量预测值与实际值比较

表 2 腮腺剂量实际值与预测值差异($\bar{x} \pm s$, Gy)

项目	腮腺 D ₁₅	腮腺 D ₃₀	腮腺 D ₄₅	腮腺 D _{mean}
实际值	95.55±1.93	40.26±1.51	18.24±1.05	27.67±3.16
预测值	95.47±2.11	42.85±2.44	18.76±2.02	27.70±3.43
P	0.125 0	0.028 8	0.522 2	0.648 0

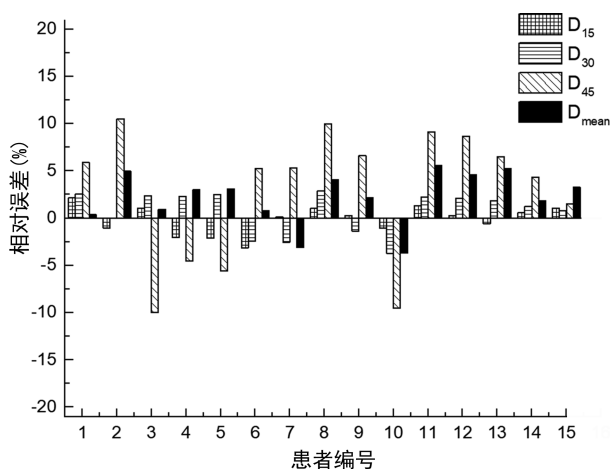


图 4 验证集预测值与实际值相对误差

3 讨 论

毒副反应问题是放疗常见的并发症,也是医务工作者关心的重点问题,头颈部组织和器官多,腮腺炎、口腔反应、海马体功能等均是影响放疗患者后期生活质量的重要因素。近年来,保护腮腺的报道较多^[12-14],鼻咽癌放疗计划腮腺 D₁₅、D₃₀、D₄₅ 和 D_{mean} 是评价腮腺剂量的重要指标^[13],这些指标与临床的放射性毒副反应息息相关,因此,临床工作中要严格控制。计划质量决定了临床疗效,因此若能预测腮腺的剂量,提取先验信息指导新计划设计,排除因计划设计经验导致的危及器官不合理的照射,有助于减少鼻咽癌放疗毒副反应的发生率。本文将鼻咽癌靶区和腮腺的空间位置模型简化,构建多元非线性回归方程,并验证了数学模型的准确性。

早期,石翔翔等^[14]通过数学方法拟合出腮腺体积与其 D_{mean} 和 D₅₀ 之间的相关数学模型,给定处方条件下通过 Voverlap/Vparotid,提前预测出 D_{mean} 与 D₅₀ 作为调强计划评估标准,从而减少放疗计划优化过程中主观因素造成的影响。MOORE 等^[8]报道了危及器官和靶区重叠体积分数与危及器官 D_{mean} 之间的相关性,并利用相关性为调强放疗计划制订了质量控制工具。ZHU 等^[15]提出距离目标直方图的概念,以前列腺为例,根据解剖信息和直肠的特征关系,利用主成分分析提取显著特征来预测危及器官剂量。本研究将主成分分析用于剂量预测,对模型的输入量作主

成分分析。鼻咽癌的靶区与危及器官腮腺空间位置有特殊性,靶区与腮腺有重叠且紧紧环绕,VMAT 共面放疗计划靶区横截面上与腮腺有交叠的照射对腮腺照射量贡献较大,没有交叠的部分对腮腺照射量贡献较小。共面计划的靶区上下两端边界散射非常小,可以忽略不计,没有考虑其对危及器官的影响^[6]。本文构建的模型将靶区在除上下方向上进行均匀外扩,并获取外扩过程中与腮腺的重叠体积变化的特征信息,描述了靶区与腮腺的空间位置关系,将其与处方剂量、靶区和腮腺体积一起作为模型输入量,该建模方法与丘敏等^[6]方法一致。实际值与预测值比较, D₁₅、D₄₅、D_{mean} 差异均无统计学意义($P > 0.05$), D₃₀ 有明显差异($P < 0.05$),但是相对误差很小,临床基本能接受。本研究显示,主成分分析后 4 个特征向量贡献率占 99% 以上,实现了降维处理,简化了模型的复杂度。近年来,用于危及器官剂量预测的研究被广泛报道,LIU 等^[16]运用深度学习准确预测了鼻咽癌危及器官的剂量;SONG 等^[17]运用深度神经网络预测鼻咽癌剂量分布;PANG 等^[18]提出了一个简单有效的模型,将危及器官分为几个亚器官,并用 SPSS 软件拟合每个亚器官的归一化体积、归一化平均剂量,再用 Matlab 软件预测 DVH 曲线。

综上所述,本研究建立的预测模型能较为准确地预测鼻咽癌 VMAT 计划腮腺剂量,可为临床提供参考。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 何瑞欣, 袁维, 许超, 等. Monaco 系统鼻咽癌 VMAT 计划两种优化方式的剂量学对比[J]. 中国辐射卫生, 2021, 30(3): 321-325.
- [3] 韩鹏炳, 冀雪娟, 高力英, 等. 氨磷汀对鼻咽癌放

- 射治疗中唾液腺功能的保护作用[J]. 中国辐射卫生, 2019, 28(1): 98-101.
- [4] 齐鑫, 谢敬生, 王梓欣. 腮腺保留式调强放疗对唾液组成、流量及口干的影响[J]. 上海口腔医学, 2020, 29(4): 396-399.
- [5] CAGNI E, BOTTI A, ROSSI L, et al. Variations in head and neck treatment plan quality assessment among radiation oncologists and medical physicists in a single radiotherapy department[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 706034.
- [6] 丘敏敏, 邓永锦, 钟嘉健, 等. 胸部食管癌共面调强放射治疗肺受量预测模型研究[J]. 中国医学物理, 2020, 37(10): 1248-1254.
- [7] LIU Y, CHEN Z, WANG J, et al. Dose prediction using a three-dimensional convolutional neural network for nasopharyngeal carcinoma with tomotherapy[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 752007.
- [8] MOORE K L, APPENZOLLER L M, TAN J, et al. Clinical implementation of dose-volume histogram predictions for organs-at-risk in IMRT planning[J]. *J Physic Conference*, 2014, 489: 012055.
- [9] 吴哲, 庞亚, 陈晓梅, 等. 肩膀位置移动对头颈部肿瘤放疗的影响[J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 2021, 39(3): 53-59.
- [10] POLIZZI M, WATKINS R W, WATKINS W T. Data-driven dose-volume histogram prediction[J]. *Adv Radiat Oncol*, 2021, 7(2): 100841.
- [11] YANG Y, FORD E C, WU B, et al. An overlap-volume-histogram based method for rectal dose prediction and automated treatment planning in the external beam prostate radiotherapy following hydrogel injection[J]. *Med Phys*, 2013, 40(1): 011709.
- [12] JENSEN S B, VISSINK A, LIMESAND K H, et al. Salivary gland hypofunction and xerostomia in head and neck radiation patients[J]. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2019, 2019: lgz016.
- [13] DEASY J O, MOISEENKO V, MARKS L, et al. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(3 Suppl): S58-S63.
- [14] 石翔翔, 唐涛, 陈斌, 等. 鼻咽癌调强放疗中腮腺平均吸收剂量预测模型研究[J]. 肿瘤防治研究, 2017, 44(4): 253-256.
- [15] 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.
- [16] LIU Z, CHEN X, MEN K, et al. A deep learning model to predict dose-volume histograms of organs at risk in radiotherapy treatment plans[J]. *Med Phys*, 2020, 47(11): 5467-5481.
- [17] SONG Y, HU J, LIU Y, et al. Dose prediction using a deep neural network for accelerated planning of rectal cancer radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2020, 149: 111-116.
- [18] PANG H, SUN X, YANG B, et al. Predicting the dose absorbed by organs at risk during intensity modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Br J Radiol*, 2018, 91(1092): 20170289.

(收稿日期: 2022-03-18 修回日期: 2022-08-08)