

剂量引导实时验证系统 KylinRay-DGRT 的研发及验证

吴宜灿 郑华庆 曹瑞芬 胡丽琴 龙鹏程 宋婧 宋钢
何桃 贾婧 王玉 王永亮 金雏凤 FDS 团队

(中国科学院核能安全技术研究所, 中国科学院中子输运理论与辐射安全重点实验室, 安徽合肥 230031)

[摘要] FDS 团队发展了剂量引导实时验证系统 KylinRay-DGRT, 该系统集射野透射影像采集、射野透射剂量标定、三维剂量重建、剂量评价、计划重优化等功能于一体, 可进行强度和三维剂量验证, 并引导物理师对放疗计划进行精确修正, 从而有效地保证病人受照剂量的精准性。本文对 KylinRay-DGRT 的总体设计和关键技术方法进行了介绍; 采用美国医学物理学家协会 (AAPM) TG119 号报告中的“模拟 C 形靶区”测试例题对 KylinRay-DGRT 进行正确性测试举例, 结果表明 KylinRay-DGRT 重建的剂量与参考 TPS 计算的计划剂量, 以及实测剂量的符合率达到 94.8% 以上; 采用头颈部肿瘤病例对 KylinRay-DGRT 进行了临床验证, 结果表明 KylinRay-DGRT 重建的剂量满足临床要求。

[关键词] 放射治疗; 剂量引导放疗; 射野透射剂量标定; 剂量重建; 剂量验证

中图分类号: R811.1 TL99 文献标识码: A 文章编号: 2095-5200(2017)06-013-05

DOI: 10.11876/mimt201706006

Design and Implementation of a Dose-Guided Accurate Radiotherapy System KylinRay-DGRT

WU Yican, ZHENG Huaqing, CAO Ruifen, HU Liqin, LONG Pengcheng, SONG Jing, SONG Gang, HE Tao, JIA Jing, WANG Yu, WANG Yongliang, JIN Chufeng, FDS Team. (Key Laboratory of Neutronics and Radiation Safety, Institute of Nuclear Energy Safety Technology, Chinese Academy of Sciences, Hefei, Anhui, 230031, China)

[Abstract] Based on the research of basic issues and key technologies, dose-guided real-time verification system KylinRay-DGRT was developed. KylinRay-DGRT is a dosimetric verification and real-time dose-guided system with many functions, such as portal image acquisition, portal dose calibration, 3D dose reconstruction, dose evaluation, plan re-optimization, etc. With verification of intensity and 3D dose distribution, KylinRay-DGRT can guide physicists to adapt treatment plan to make sure accuracy of delivery dose in patient. After a brief introduction to general situation of KylinRay-DGRT, the overall design of system and key technical issues are presented. KylinRay-DGRT was tested by C-Shape case in report of American association of physicists in medicine(AAPM) TG 119. The results showed that the reconstruction dose of KylinRay-DGRT is agreed with the planned dose of reference TPS and measured dose, Gamma passing rates are more than 94.8%. KylinRay-DGRT was also applied in clinical head and neck case primarily. The results showed that KylinRay-DGRT could meet the requirement of clinical implementation.

[Keywords] radiotherapy; dose guided radiotherapy; dose calibration of field transmission; dose reconstruction; dose verification

为保证放疗精准性, 在治疗前, 物理师需完成一系列质量保证和控制工作, 但这些并不能保证物理师计划的剂量与患者实际接受的剂量一致。究其原因, 一方面, 放疗设备存在一定漂变, 计划传输、加速器出束、多叶光栅走位都会发生误差; 另一方面, 随着治疗疗程的深入, 病人

的解剖结构会因体重减小、肿瘤及正常组织的萎缩发生变化, 进而造成剂量偏差。有文献指出^[1]在治疗过程中, 由于机器输出偏差和病人解剖结构改变导致的剂量偏差分别达 3% ~ 4% 和 9% ~ 10%, 这些剂量偏差导致了肿瘤控制率降低和病人放疗并发症风险的增加。因此, 修正患者放

基金项目: 国家自然科学基金(11605233); 中国科学院合肥物质科学研究院院长基金(YZJJ201618); 产业化基金等。

通讯作者: 吴宜灿, 博士, 研究员, 研究方向: 核能科学与工程、辐射医学物理与技术、计算机仿真与软件工程等多学科交叉研究, Email: yican.wu@fds.org.cn.

疗过程剂量误差极为重要。

为解决上述问题，新的放疗技术—剂量引导放射治疗（Dose Guided Radiation Therapy, DGRT）推出，通过在分次治疗间或分次治疗中监测肿瘤和周围正常组织实际接受剂量偏差，及时修正放疗计划，从而保证计划剂量与治疗剂量精确吻合。Pouliot 研究组最早在第 45 届美国医学物理学家协会（AAPM）年度会议上，提出了 DGRT 原始概念。后来该研究组成员 Chen、Cheung 等将此思路加以发展，发表相关研究性论文^[2-4]，提出使用 MV 级锥形束 CT 进行在线的旋转扫描，然后进行三维 CT 重建，将重建的 CT 与计划的 CT 比较，如果发现误差比较大，则调整摆位甚至重新做计划，并与西门子（SIEMENS）联合研发出基于兆伏级锥形束 CT（MV Cone beam CT, MVCBCT）和非晶硅电子射野影像装置（Amorphous silicon Electronic Portal Imaging Device, aSi-EPID）设备的 DGRT 原型系统^[4]。此外，瑞典 IBA 公司也研发了 COMPASS2.0 穿透式电离室剂量验证系统^[5]。这些系统由于硬件设备的限制（MVCBCT 成像剂量高、穿透式电离室射线衰减率过大）和关键算法计算速度慢、精度低等缺陷，一直难以在临床应用。

中国科学院核能安全技术研究所·FDS 团队对精准放射治疗系统相关基础科学问题和系统关键技术进行了多年研究，涵盖高精度人体建模^[6-7]、精确快速剂量计算方法^[8-9]、多目标逆向优化方法^[10-11]、医学影像刚性/弹性配准^[12]、智能定位/摆位技术^[13]、实时剂量重建与剂量验证^[14-15]、多叶光栅系统等；在此基础上，研发了具有自主知识产权和先进技术水平的大型精准放射治疗系统 KylinRay，包括调强精准放射治疗计划系统 KylinRay-IMRT、质子调强放射治疗计划系统 KylinRay-IMPT、图像引导精准定位跟踪系统 KylinRay-IGRT、剂量引导实时验证系统 KylinRay-DGRT 等。

本文简要介绍 KylinRay-DGRT 概况，阐述射野透射剂量标定、kV 级 CBCT 散射校正、三维剂量重建等关键技术，最后对测试与验证的结果给出结论，探讨下一步的研究发展方向。

1 总体设计

KylinRay-DGRT 的设计目标是作为一个精确、高效、智能的放射治疗全过程剂量质量控制平台，为保证肿瘤靶区和周围危及器官接受累积剂量与计划剂量一致，监测病人实际接受照射剂量分布，并与计划剂量比较，调整放疗计划，实现对不同病人的个性化精准治疗。KylinRay-DGRT 提供常规的离线剂量验证模式，还提供在线剂量引导工作模式，实现分次治疗中的三维剂量重建，评估病人受照剂量的准确性，引导放疗物理师对后续放疗计划进行及时修正。KylinRay-DGRT 架构如图 1 所示，整个系统包括四大功能模块：病人数据管理、三维剂量重建、剂量评价和报表输出。三维剂量重建模块是整个系统的核心模块，实现病人 CBCT 影像的散射修正、射野透射影像采集和实时剂量标定、三维剂量重建等功能。剂量评价模块提供的剂量评价方法包括剂量剖面分析、等剂量线分析、Gamma 分析、DVH 分析等，用户可以根据需要选择 Slice-by-Slice 二维剂量评估或三维立体剂量评估，为执行后续分次治疗和计划

修正提供决策性数据。

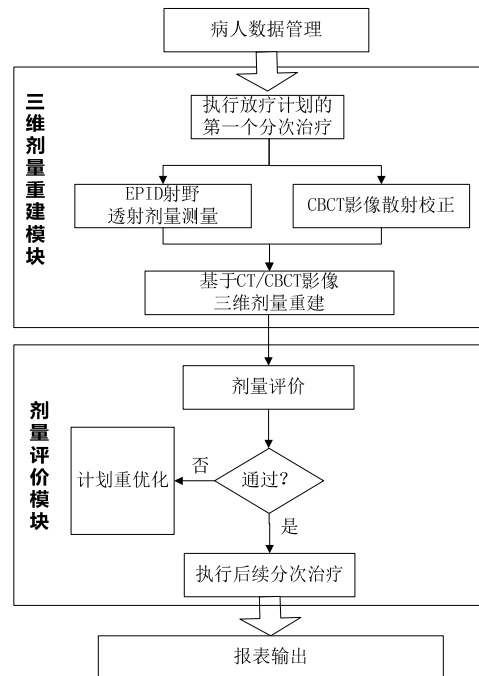


图 1 剂量引导实时验证系统 KylinRay-DGRT 架构

2 关键技术与方法

剂量引导放射治疗涉及的关键技术主要包括：三维剂量场重建、三维剂量评价、射野透射剂量标定、kV 级锥形束 CT（Cone Beam Computed Tomography, CBCT）影像散射校正、基于图像弹性配准的剂量叠加技术、计划重优化等。其中三维剂量场重建是实现剂量引导放射治疗的关键核心技术。因此，下文对三维剂量重建关键技术：射野透射剂量标定、kV 级锥形束 CT 散射修正、三维剂量重建进行详细介绍。

2.1 射野透射剂量标定

非晶硅电子射野影像装置 EPID 是一种 X 射线成像设备，作为剂量探测设备存在一定缺陷，例如伪影效应、能量响应依赖性、射野尺寸依赖等，因此，必须建立精确的剂量标定模型，对这些限制因素进行校正。目前，常见的 EPID 剂量标定方法为蒙特卡罗方法，该方法首先需要获取放射源和 EPID 设备精确的几何结构和材料信息，而对于大部分临床放疗设备这些信息都是非公开的；另外，该方法需要模拟计算多种射野条件和模体厚度下剂量响应数据，数据量大且计算耗时。因此，基于蒙特卡罗的 EPID 剂量标定方法很难在临床推广应用。

在充分研究 EPID 剂量响应特性的基础上，本研究组发展了基于修正因子库的快速剂量刻度方法，即将 EPID 采集的射野灰度影像实时转换为 EPID 位置处 3cm 等效水深度二维平面剂量。把灰度影像转换为剂量影像的前提是确定灰度值与剂量值之间的标定关系。为表征 EPID 不同位置像素灰度值与剂量值的对应关系，需要在模型中引入剂量转换因子矩阵 $CF(x,y)$ 。由于 EPID 存在伪影现象，并且离轴位置（射束软化）、模体厚度（射束硬化）和射野尺寸改

变时,对EPID响应与电离室响应的影响存在差异,造成剂量转换因子并不是固定不变的。因此在使用EPID作剂量测量时,必须对不同位置处像素的剂量转换因子根据实际的照射条件进行相应修正:

$$CF(x,y) = CF_{(x=0,y=0;10 \times 10)} \times G(x,y,t_{rad}) \times OAR(x,y,r,t_{(x,y)}) \times T(x,y,t_{(x,y)}) \times F(x,y,A) \quad (1)$$

$$D_{EPID}(x,y) = \frac{I(x,y)}{CF(x,y)} \quad (2)$$

公式(1)中 $CF_{(x=0,y=0;10 \times 10)}$ 是基准剂量转换因子,经过伪影修正因子 $G(x,y,t_{rad})$ 、离轴修正因子 $OAR(x,y,r,t_{(x,y)})$ 、模体厚度修正因子 $T(x,y,t_{(x,y)})$ 和射野大小修正因子 $F(x,y,A)$ 修正后得到任意像素点准确的剂量转换因子;再由公式(2)转换得到EPID处3cm等效水深度二维射野透射剂量 $D_{EPID}(x,y)$ 。通过多种临床照射野测试,结果表明该方法可以在毫秒时间内实现EPID影像到射野透射剂量的精确转换,其剂量刻度平均误差小于1.5%,为实现精确的在线三维剂量重建提供二维透射剂量输入。

2.2 kV级锥形束CT散射修正

CBCT成像采用的是大孔径的锥形射束,成像速度快,但散射效应严重,图像质量受成像参数和成像物体大小的影响较大。图像CT值不能准确反映人体物理密度信息,如果直接使用CBCT进行剂量重建势必会造成剂量计算误差。Parker^[16]研究表明CT电子密度值5%的差异会导致1%的剂量计算偏差,因此CBCT影像须经过修正才能用于剂量计算。现有的修正方法包括映射表校正法、基于模体测量的像素校正等解析方法和基于蒙卡模拟的散射修正方法^[17]等。解析方法计算速度快,但散射修正精度有限;蒙卡模拟散射修正散射模拟准确,但计算速度慢。

本研究组发展了基于蒙卡模拟散射核反卷积散射修正方法。采用蒙特卡罗程序SuperMC对CBCT系统各部件进行模拟,选择合适的减方差技巧和模拟参数,通过模块化建模准确模拟不同厚度水模在平板探测器闪烁体层的散射沉积,形成多组散射核。在信号转换模型的基础上,通过散射核反卷积方法计算对各像素点投影灰度值的散射估值,从而实现CBCT图像的散射修正。

2.3 三维剂量重建

三维剂量重建是根据治疗时探测器采集到的体外二维透射剂量信息来反推重建出体内三维剂量场分布,从而获取靶区及危及器官实际受照射剂量的方法。重建精度直接影响临床剂量控制的质量且临床对重建计算速度也有严格要求。本研究组发展了基于EPID射野透射剂量和kV级CBCT影像的直接反投影三维剂量重建方法,利用EPID在治疗时测量的二维透射剂量和经过散射校正后的病人CBCT影像信息反投影计算源通量分布,进而重建出病人治疗时实际接受三维剂量分布。该方法基于有限元笔形束剂量计算的思想,将射束约束设备,如多叶光栅、钨门,形成的不规则野离散为一个个的单元野,即笔形射束。高能笔形射束穿过模体时与物质发生相互作用,其中部分射线被模

体吸收进而沉积为剂量,部分射线穿透模体照射在EPID上形成透射剂量。在穿透射线中,未与模体发生作用而直接照射在EPID上的称为原射线;以散射的方式与模体发生作用并穿透模体照射在EPID上的射线称为散射射线。根据原射线剂量遵从指数衰减的规律,如果能够去除散射射线贡献求出EPID位置处原射线剂量分布,就可以根据指数衰减定律反投影推出放射源强度分布。EPID位置处散射剂量可以认为是原射线剂量与散射剂量沉积核的卷积/叠加,已知散射剂量沉积核,可通过散射核反卷积方法计算EPID位置处原射线剂量分布。

考虑到不同照射条件,如射束穿透厚度、离轴位置,散射和能谱变化效应的影响,KylinRay-DGRT中三维剂量重建方法不同位置笔形束所用的散射剂量沉积核和衰减系数是不同的,均基于大量的实验测量数据拟合计算得到。其中,散射剂量沉积核的求解是根据Pasma^[18]求解剂量散射核的思想,采用的散射核函数是高斯函数,拟合方法为Levenberg-Marquardt算法。考虑到加速器产生的MV级X射线具有连续的能谱,当其穿过模体时,由于射线的硬化作用将引起能谱变化,其强度衰减系数采用的是指数二次衰减函数,与射束穿过模体的等效均质模体厚度和离轴距离相关。散射核反卷积计算EPID位置处原射线剂量分布是决定三维剂量重建速度的关键。由于射野内每个笔形束的散射剂量沉积核是不同的,因此,不能通过快速傅里叶反卷积的方法实现对原射线剂量分布的求解。本研究将散射核反卷积问题转化为最优化问题,通过若干次迭代,计算得到原射线剂量分布的最优解。优化算法采用具有二次终止性的共轭梯度法,并对其中步长和搜索方向进行改进,极大提高共轭梯度法的优化速度及效率。

3 测试与验证

KylinRay-DGRT已通过大量例题测试验证,本文分别采用美国医学物理学家协会(AAPM)TG119号报告中的“模拟C形靶区”测试例题^[19]和临床头颈部肿瘤病例进行正确性测试和展示临床有效性验证。测试选用的放疗设备为Elekta Axesse电子直线加速器,该型号加速器配备的电子射野影像装置是Perkin Elmer(美国)XRD1640L型非晶硅平板探测器;采用的计划系统为Elekta XIO(Version 4.80.03)。

3.1 正确性测试举例

使用XIO治疗计划系统根据报告规定的剂量约束目标设计IMRT计划,射野布置是从机架角0°开始每隔40°设置一个辐射野,共设置9个角度的照射野。将IMRT计划加载到带胶片或电离室的剂量验证模体上,执行照射并进行三维剂量重建。通过比较等中心面实测剂量、计划计算剂量和重建剂量验证KylinRay-DGRT的正确性。其中,带电离子剂量验证模体用于射野角度归零后的单野剂量分布正确性测试;带胶片剂量验证模体用于按治疗计划设定角度各方向上射野累积复合剂量分布正确性测试。测试采用的电离室为PTW729二维矩阵电离室,胶片为EBT3免冲洗胶片。图2为“模拟C形靶区”测试例题含有靶区和危及器官勾画信息的横断面截图。

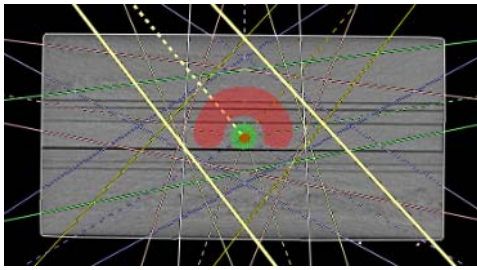


图2 “模拟C形靶区”测试例题

验证从正确执行放疗计划和错误执行放疗计划(人为设定计划执行偏差,在每个射野中删除1-2个子野)正反两个侧面进行测试,剂量评价结果见表1,其中剂量评价感兴趣区域为最大剂量10%等剂量线包络区域。

由表1可看出正确执行放疗计划TPS计算的计划剂量和DGRT计算得到的重建剂量与实测剂量的一致性都很高:单野gamma分析(3%/3mm)通过率都大于98%,复合野gamma分析(3%/3mm)通过率在96%以上,结果显示出TPS和DGRT剂量计算引擎精度都很高,完全满足临床对剂量计算精度的要求。但在人为错误执行放疗计划时,TPS计划剂量与实测剂量偏差较大,单野和复合野gamma分析通过率均小于90%,有些射野甚至降低到67.5%;而DGRT重建剂量与实测剂量的符合性仍然很高,单野gamma分析通过率大于97%,复合野达到95.1%;表明DGRT可以在线监测计划执行偏差,并能够准确反映病人接受的实际剂量。

表1 所有测试野Gamma(3%/3mm)分析通过率(%)结果

射野序号	正确执行放疗计划		错误执行放疗计划	
	TPS vs 实测	DGRT vs 实测	TPS vs 实测	DGRT vs 实测
beam1	100	100	82.9	98.9
beam 2	100	100	75.8	99.2
beam 3	100	99.5	88.3	97.8
beam 4	100	98.7	79.4	100
beam 5	100	100	67.5	98.4
beam 6	100	100	86.2	99.1
beam 7	100	100	72.3	97.3
beam 8	99.3	98.5	85.3	99.5
beam 9	100	100	77.4	98.3
复合野	96.2	98.6	73.6	95.1

3.2 临床验证举例

鼻咽癌病例治疗计划为5野静态调强计划,子野总数67个。KylinRay-DGRT采集治疗时每个射野的射野透射剂量并进行三维剂量重建,使用系统提供的Gamma分析和DVH分析方法对重建剂量和计划剂量进行比较。

图3为三维重建剂量和计划剂量DVH分析结果图,从图中可以看出两者略有差异。对靶区和危及器官临床感兴趣参数进行定量分析,详细结果见表2。靶区(PTV)重建剂量比计划剂量结果偏低,计划剂量平均值为5923.8cGy,重建剂量平均值为5796.2cGy,误差2.13%;计划剂量D₉₅为5594.2cGy,重建剂量D₉₅为5409.6cGy,误差为2.08%。

针对危及器官平均剂量、D₂₀或D₁₀差异均在2%以内(按处方剂量6000cGy进行归一)。

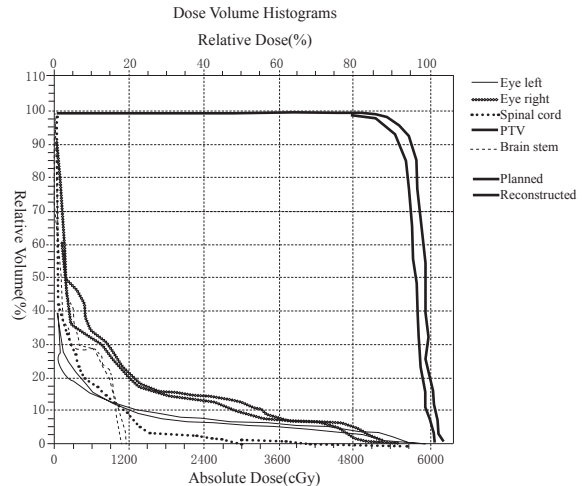


图3 剂量体积直方图(DVH)比较(计划剂量和三维重建剂量)

表2 重建剂量和计划剂量靶区和危及器官内感兴趣参数剂量比较结果

指标	PTV		Eye left	
	Mean	D ₉₅	Mean	D ₂₀
计划剂量(cGy)	5923.8	5594.2	948.7	1242.9
重建剂量(cGy)	5796.2	5469.6	843.73	1230.2
重建偏差(%)	-2.13	-2.08	-1.75	-0.21

指标	Eye right		Spinal cord		Brain stem	
	Mean	D ₂₀	Mean	D ₁₀	Mean	D ₁₀
计划剂量(cGy)	535.5	367.3	435.8	1108.2	369.0	1027.9
重建剂量(cGy)	484.4	324.2	361.8	1156.4	326.2	999.7
重建偏差(%)	-0.85	-0.72	-1.23	0.80	-0.71	-0.47

另外,通过KylinRay-DGRT的分析功能对等中心点横断面剂量和三维空间剂量作Gamma分析,标准为3%/3mm,评价区域为最大剂量10%等剂量线内。其中横断面Gamma分析结果为94.3%,三维空间Gamma分析结果为87.4%。目前,临床上还没有三维Gamma分析通过率标准,但二维Gamma分析结果满足临床要求的88%,因此可认为该鼻咽癌病例达到了预期剂量目标。

4 总结

本文设计并实现了剂量引导实时验证系统KylinRay-DGRT,采用AAPM TG119号报告中的“模拟C形靶区”例题进行正确性测试举例,结果表明KylinRay-DGRT重建的剂量与参考TPS计算的计划剂量,以及实测剂量的符合率达到94.8%以上,并采用头颈部肿瘤病例进行了临床验证展示,结果表明KylinRay-DGRT重建的剂量满足临床要求,为后续实现剂量引导自适应放疗奠定了基础。

参考文献

[1] NIJSTEN S M, MINKEN AW, LAMBIN P, et al. Verification of treatment parameter transfer by means of electronic portal

- dosimetry[J]. *Med Phys*,2004,31(2): 341-347.
- [2] CHEN J,MORIN O,AUBIN M,et al. Dose-guided radiation therapy with megavoltage cone-beam CT[J]. *Brit J Radiol*,2006,79(Suppl. 1): S87-S98.
- [3] POULIOT J,AUBRY J,AUBIN M,et al. Dose-guided radiation therapy strategies with megavoltage cone-beam CT[J]. *Med Phys*,2007,34(6): 2379-2379.
- [4] CHEUNG J,AUBRY JF,YOM SS,et al. Dose Recalculation and the Dose-Guided Radiation Therapy (DGRT) Process Using Megavoltage Cone-Beam CT[J]. *Int J Radiat Oncol*,2009,74(2): 583-592.
- [5] IBA GROUP. 2-in-1 Patient Dose QA with COMPASS[DB/OL]. <http://www.iba-dosimetry.com/solutions/radiation-therapy/patient-qa/compass/>,2017-07-01.
- [6] WU Y,SONG G,CAO R,et al. Development of Accurate/Advanced Radiotherapy Treatment Planning and Quality Assurance System (ARTS) [J]. *Chinese Phys C (HEP & NP)*. 2008,32(Suppl. II): 177-182.
- [7] 吴宜灿,李国丽,陶声祥,等. 精准放射治疗计划系统 ARTS 的研究与发展 [J]. *中国医学物理学杂志*. 2005,22(6): 683-690.
- [8] 宋钢,李国丽,吴爱东,等. 基于混合 Batho 修正的 RBM 剂量计算方法在仿真头模实验中的剂量学验证 [J]. *原子核物理评论*,2006,23(2): 246-249.
- [9] ZHENG H,SUN G,LI G,et al. Photon Dose Calculation Method Based on Monte Carlo Finite-Size Pencil Beam Model in Accurate Radiotherapy[J]. *Commun Comput Phys*. 2013,14(5):1415-1422.
- [10] CAO R,WU Y,PEI X,et al. Multi-objective optimization of inverse planning for accurate radiotherapy[J],*Chinese Phys C*,2011,35(3):313-317.
- [11] 曹瑞芬,李国丽,宋钢,等. 用于逆向放疗计划多目标优化的改进快速非支配排序遗传算法 ANSGA-II[J]. *中华放射医学与防护杂志*. 2007,27(5): 467-470.
- [12] 黄善清,龙鹏程,李佳,等. 基于 ITK 与 VTK 的配准融合方法的研究与应用 [J]. *计算机应用*,2010.30(suppl.1):140-142.
- [13] TAO S, WU A, WU Y, et al. Patient Set-up in Radiotherapy with Video-based Positioning System[J]. *Clin Oncol-UK*. 2006,18 (4): 363-366.
- [14] 李贵. 精准放射治疗中能谱与电子剂量场反演研究 [D]. 合肥: 中国科学院合肥物质科学研究院, 2008.
- [15] 任强. 剂量引导放射治疗中三维剂量重建方法研究 [D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2015.
- [16] STORCHI P, WOULDSTRA E. Calculation of the absorbed dose distribution due to irregularly shaped photon beams using pencil beam kernels derived from basic beam data[J]. *Phys Med Biol*,1996,41(4):637-656.
- [17] BORTFELD J,SCHLEGEL W. Optimization of beam orientations in radiation therapy: some theoretical considerations[J]. *Phys Med Biol*,1993,38(2):219-304.
- [18] PASKA K L, HEIJMEN B J M, KROONWIJK M, et al. Portal dose image (PDI) prediction for dosimetric treatment verification in radiotherapy. I. An algorithm for open beams[J]. *Med Phys*,1998,25(6): 830-840.
- [19] EZZELL G A, BURMEISTER J W, DOGAN N, et al. IMRT commissioning: Multiple institution planning and dosimetry comparisons, a report from AAPM Task Group 119[J]. *Med Phys*,2009,36(11): 5359-5373.

(上接第10页)

- [4] KOLHE S. Setting up of ambulatory hysteroscopy service[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2015, 29(7): 966-981.
- [5] NIGAM A, SAXENA P, MISHRA A. Comparison of Hysterosalpingography and Combined Laparohysteroscopy for the Evaluation of Primary Infertility[J]. *Kathmandu Univ Med J*, 2017, 13(4): 281-285.
- [6] DAVARI-TANHA F, TEHRANINEJAD E S, GHAZI M, et al. The role of G-CSF in recurrent implantation failure: A randomized double blind placebo control trial[J]. *Int J Reprod Biomed*, 2016, 14(12): 737.
- [7] ELIAS R T, PEREIRA N, KARIPCIN F S, et al. Impact of newly diagnosed endometrial polyps during controlled ovarian hyperstimulation on in vitro fertilization outcomes[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2015, 22(4): 590-594.
- [8] DAGUR G, SUH Y, WARREN K, et al. Urological complications of uterine leiomyoma: a review of literature[J]. *Int Urol Nephrol*, 2016, 48(6): 941-948.
- [9] 石芳鑫. 妇产科学 [M]. 北京: 清华大学出版社, 2007.
- [10] SACHA C R, Souter I. Abnormal Uterine Bleeding in Women with Infertility[J]. *Curr Obstet Gynecol Rep*, 2017, 6(1): 42-50.
- [11] OTZEN H, SIEME H, OLDENHOF H, et al. Identification of vessel degeneration and endometriosis in the equine endometrium, using narrow-band imaging hysteroscopy[J]. *Theriogenology*, 2016, 86(6): 1445-1452.
- [12] SONG T, KIM M K, KIM M L, et al. Effectiveness of different routes of misoprostol administration before operative hysteroscopy: a randomized, controlled trial[J]. *Fertil Steril*, 2014, 102(2): 519-524.
- [13] 张璐,周琦. 宫腔镜与经阴道超声对子宫内膜病变诊断特异性、敏感度比较分析 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2017, 28(4): 453-455.
- [14] VALENTINE L N, BRADLEY L D. Hysteroscopy for Abnormal Uterine Bleeding and Fibroids[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2017, 60(2): 231-244.
- [15] RAJ T J S, CHITRATHARA K. Screening and Prevention of Carcinoma Endometrium[M]//*Uterine Cancer*. Springer India, 2015: 33-44.
- [16] 李丽娜. 经阴道三维超声宫腔声学造影对黏膜下子宫肌瘤的诊断价值 [D]. 太原: 山西医科大学, 2016.
- [17] KUMBASAR S, GÜL Ö, ŞIK A. Evaluation of the effect of indomethacin and piroxicam administration before embryo transfer on pregnancy rate[J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2017, 43(3): 536-542.
- [18] DELLA ROSSA M N G, SANTANA B N, VERDEJO-ARIAS M R, et al. Uterine Reconstruction Due to a Giant Myoma. A Case Report and Literature Review[J]. *Open J Obstet Gynecol*, 2016, 6(1): 64.