

تأثیر تغییرپذیری کانتورینگ گره‌های لنفاوی لگن بر پوشش PTV و دوز OAR ها در IMRT پروستات: تحلیل آماری DVH

مریم یافتیان^۱، الهام سعیدزاده^{۱*}، حسین عربی^۲ و فرشید باباپور مفرد^۱

^۱ گروه مهندسی هسته‌ای-پرتویشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

^۲ بخش پزشکی هسته‌ای و تصویربرداری مولکولی، بیمارستان دانشگاهی ژنو، ژنو، سوئیس.

* تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، گروه مهندسی هسته‌ای-پرتویشکی، کد پستی: ۱۴۷۷۸۹۳۸۵۵.

پست الکترونیکی: es.saeedzadeh@iau.ac.ir

چکیده

پرتودرمانی گره‌های لنفاوی لگنی با تکنیک (IMRT) در برخی بیماران مبتلا به سرطان پروستات انجام می‌شود. تغییرپذیری بین ناظران در تعیین حدود مناطق این گره‌ها می‌تواند بر پوشش حجم هدف و دوز دریافتی اندام‌های در معرض خطر (OARs) اثرگذار باشد. هدف این مطالعه ارزیابی نظام‌مند پیامدهای دوزیمتریک ناشی از تغییرپذیری کانتورینگ بین ناظران مستقل بود. در این مطالعه گذشته‌نگر، سه متخصص رادیولوژی به‌طور مستقل حجم هدف بالینی گره‌های لنفاوی لگنی را در ۶۰ بیمار مبتلا به سرطان پروستات کانتور کردند. برای هر کانتور، پارامترهای DVH شامل حجم، شاخص V_{95} و میانگین دوز حجم هدف برنامه‌ریزی شده (PTV)، و میانگین/حداکثر دوز اندام‌های در معرض خطر (مثانه، رکتوم، روده باریک و سرهای فمور) محاسبه شد. تفاوت‌های بین سه ناظر با تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های تکراری و توافق با ضریب همبستگی درون‌کلاسی (ICC) ارزیابی شد. میانگین حجم کانتورهای گره‌های لنفاوی برای سه ناظر به ترتیب $11/40 \pm 267/16$ و $11/41 \pm 263/70$ ، $11/65 \pm 259/18$ cm^3 بود. شاخص V_{95} برای PTV بسیار پایدار ماند ($p=0/178$). در مورد اندام‌های در معرض خطر، D_{mean} مثانه و رکتوم پایدار بود، اما D_{max} هر دو معنادار متفاوت بود ($p<0/001$). روده باریک با D_{mean} و D_{max} معنادار ($p<0/001$) بیشترین حساسیت را نشان داد. D_{mean} سرهای فمور نیز معنادار متفاوت بود ($p<0/001$)، در حالی که D_{max} پایدار ماند ($P=0/851$). تغییرپذیری کانتورینگ تأثیر محدودی بر پوشش PTV داشت، اما اثر معنادار بر میانگین دوز PTV و شاخص‌های دوزیمتریک OAR ها، به‌ویژه روده باریک و حداکثر دوز مثانه و رکتوم، داشت. اجرای دستورالعمل‌های استاندارد کانتورینگ و بازبینی ساختاریافته همتایانه برای کاهش این تغییرپذیری بین‌فردی ضروری است.

کلیدواژگان: سرطان پروستات، پرتودرمانی با تکنیک IMRT، تعریف حدود گره‌های لنفاوی لگن، DVH.

۱. مقدمه

رادیوتراپی با شدت تعدیل‌شده (IMRT) به یکی از روش‌های عمدتاً ناشی از توانایی این روش در ایجاد توزیع دوز با تطابق استاندارد درمان سرطان پروستات تبدیل شده است. این جایگاه بالا و هم‌زمان، کاهش دوز دریافتی اندام‌های در معرض خطر

(OARs) مجاور است. پرتودرمانی انتخابی گره‌های لنفاوی لگنی (PNI) نیز به‌طور فزاینده‌ای در بیماران مبتلا به بیماری پرخطر به کار گرفته می‌شود. از این‌رو، دقت در تعیین حجم‌های هدف به یکی از عوامل کلیدی مؤثر بر نسبت درمانی تبدیل شده است. با این حال، دقت و تکرارپذیری هندسی کانتورینگ گره‌های لنفاوی لگنی (PLNs) همچنان از منابع شناخته‌شده عدم قطعیت دزیمتریک در برنامه‌ریزی درمان رادیوتراپی به شمار می‌رود.

با وجود انتشار دستورالعمل‌های مبتنی بر اجماع و اطلس‌های کانتورینگ، تعیین حدود گره‌های لنفاوی لگنی همچنان فرایندی وابسته به تفسیر فردی است. حجم هدف بالینی (CTV) بر اساس آناتومی پیچیده عروقی لگن تعریف می‌شود. این تعریف مستلزم دربرگرفتن زنجیره‌های گره‌ای متعدد، از جمله نواحی ایلپاک مشترک، ایلپاک خارجی، ایلپاک داخلی و ایتورتور است [۱، ۲]. تفاوت در تفسیر مرزهای آناتومیک، حاشیه‌های گسترش‌یافته پیرامون عروق و امتداد کرانیوکودال حجم هدف می‌تواند به تغییرپذیری قابل توجه بین مشاهده‌گران منجر شود. اگرچه ناهماهنگی‌های هندسی در تعیین این حجم‌ها به‌طور مکرر گزارش شده‌اند، هنوز مشخص نیست که این اختلافات تا چه اندازه به تغییرات دزیمتریک معنادار از نظر بالینی منجر می‌شوند. روشن‌شدن این موضوع برای اطمینان از پوشش مناسب حجم هدف و کاهش سمیت ناخواسته در بافت‌ها و اندام‌های مجاور اهمیت اساسی دارد [۳-۵].

مطالعات پیشین غالباً از شاخص‌های هم‌پوشانی هندسی، از جمله ضریب شباهت دایس^۱ (DSC) برای ارزیابی توافق بین مشاهده‌گران در کانتورینگ استفاده کرده‌اند. با این حال، این معیارها لزوماً اهمیت بالینی اختلافات کانتورینگ را منعکس نمی‌کنند. تنها شمار محدودی از مطالعات، ارتباط میان تغییرپذیری حجمی در کانتورینگ و پیامدهای دزیمتریک متناظر با آن را به‌صورت نظام‌مند بررسی کرده‌اند. این خلأ به‌ویژه در

ارزیابی حداکثر و میانگین دوز دریافتی OAR های حیاتی ناحیه لگن آشکارتر است. در نبود توصیف دقیق و قابل‌اعتماد از این عدم قطعیت، تفاوت در شیوه‌های کانتورینگ میان مراکز ممکن است به ورود خطاهای سیستماتیک، نه صرفاً تصادفی، در برنامه‌های درمانی منجر شود. چنین خطاهایی می‌توانند یکپارچگی و استانداردسازی مراقبت درمانی را تحت‌تأثیر قرار دهند؛ بنابراین، هدف این مطالعه ارزیابی جامع تغییرپذیری بین مشاهده‌گران در سگمنتیشن گره‌های لنفاوی لگنی و بررسی تأثیر دزیمتریک آن بر برنامه‌ریزی IMRT سرطان پروستات بود. بدین منظور، یک چارچوب آماری دقیق شامل ضریب همبستگی درون‌رده‌ای (ICC) و تحلیل بلاند-آلتمن به کار گرفته شد. این چارچوب باهدف فراتر رفتن از مقایسه‌های صرفاً هندسی و کمی‌سازی عدم قطعیت دزیمتریک ناشی از تفاوت‌های مشاهده‌گران در تعیین حدود طراحی شد. این مطالعه شواهدی در حمایت از ضرورت هماهنگ‌سازی بیشتر فرایند کانتورینگ ارائه می‌کند و حساسیت متفاوت پارامترهای دزیمتریک را نسبت به انتخاب‌های مربوط به سگمنتیشن آناتومیک نشان می‌دهد.

۲. مواد و روش‌ها

۲.۱. طراحی مطالعه و جمعیت بیماران

این مطالعه دزیمتریک گذشته‌نگر شامل ۶۰ بیمار مبتلا به آدنوکارسینوم پروستات در مراحل موضعاً پیشرفته یا پرخطر مراحل T_{2c} تا T_{3b}، N₀، M₀ طبق سیستم مرحله‌بندی TNM، با میانگین نمره گلیسون ≤ 8 یا (PSA > 20 ng/ml) بود که بر اساس نوموگرام‌های بالینی واجد شرایط رادیوتراپی انتخابی زنجیره‌های لنفاوی لگن به همراه پروستات تشخیص داده شده بودند. تمامی بیماران در یک مرکز جامع رادیوتراپی واحد و تحت پروتکل درمانی و شرایط تصویربرداری و فیزیکی کاملاً یکسان و استاندارد مورد ارزیابی و درمان قرار گرفتند.

¹ Dice Similarity Coefficient

شدند و هیچ‌یک از مشاهده‌گران به کانتورها، اصلاحات یا اطلاعات ترسیم‌شده توسط دو مشاهده‌گر دیگر دسترسی یا آگاهی نداشتند.

حجم CTV_LN شامل نواحی گرهی ایلپاک مشترک، ایلپاک خارجی، ایلپاک داخلی و ابتوراتور بود. تعیین حدود بر اساس دستورالعمل‌های کانتورینگ مؤسسه و رفرنس‌های آنکولوژی RTOG و با استفاده از لندمارک‌های عروقی و آناتومیک لگن انجام شد.

برای هر CTV_LN ترسیم‌شده توسط مشاهده‌گر، حجم هدف طراحی درمان گره‌های لنفوی لگنی PTV_LN متناظر، با اعمال حاشیه یکنواخت ۶ میلی‌متری ایجاد شد.

حجم‌های CTV_LN و PTV_LN برای هر بیمار و هر مشاهده‌گر بر حسب سانتی‌متر مکعب ثبت شدند. تفاوت در حجم‌های هدف و پارامترهای دزیمتریک میان سه مجموعه کانتور حاصل از مشاهده‌گران، به‌منظور ارزیابی تغییرپذیری بین مشاهده‌گران در کانتورینگ و پیامدهای دزیمتریک آن بررسی شد [۶-۸].

اندام‌های در معرض خطر^۴، شامل مثانه، رکتوم، روده کوچک و هر دو سر فمور، مطابق با دستورالعمل‌های بالینی مؤسسه تعیین حدود شدند. برای هر بیمار، کانتورهای OAR در هر سه طراحی درمانی اختصاصی مشاهده‌گران ثابت نگه داشته شدند تا تفاوت‌های مشاهده‌شده در دوز OAR ها عمدتاً ناشی از تغییرات در تعیین حدود CTV_LN و حجم حاصل PTV_LN باشد.

۲.۴. طراحی درمان

تمامی برنامه‌های درمانی با استفاده از سیستم طراحی درمان اکلیپس^۵ تهیه شدند. محاسبات دوز با استفاده از الگوریتم تحلیلی

داده‌های توموگرافی کامپیوتری برنامه‌ریزی (CT) بیماران به‌صورت گذشته‌نگر بررسی شدند تا تأثیر تغییرپذیری بین مشاهده‌گران در تعیین حدود گره‌های لنفوی لگنی بر پوشش حجم هدف و دوز دریافتی اندام‌های در معرض خطر (OARs) ارزیابی شود.

۲.۲. شبیه‌سازی سی‌تی‌اسکن

شبیه‌سازی سی‌تی‌اسکن در وضعیت خوابیده به پشت^۲ انجام شد. تصاویر سی‌تی با دستگاه زیرمنس^۳ و با ضخامت برش ۳ میلی‌متر تهیه شدند.

پروتکل استاندارد آماده‌سازی شامل پرشدگی کنترل‌شده مثانه (تخلیه کامل مثانه و متعاقباً مصرف ۵۰۰ میلی‌لیتر آب طی یک ساعت قبل از اسکن) و رکتوم تخلیه‌شده (آموزش تخلیه روده در صبح روز اسکن و در صورت لزوم استفاده از ملین‌های موضعی) بود تا ثبات آناتومیک و قابلیت تکرارپذیری درمان به حداکثر برسد. مجموعه داده‌های سی‌تی تهیه‌شده سپس برای تعیین حدود ساختارها، طراحی درمان و محاسبات دزیمتریک به سیستم نرم‌افزار طراحی درمان اکلیپس منتقل شدند.

۲.۳. فرایند کانتورینگ

سه متخصص رادیوانکولوژی (Obs^۱، Obs^۲، Obs^۳) با سطوح مختلف تجربه بالینی مستقل در درمان سرطان‌های دستگاه ادراری-تناسلی شامل متخصص ارشد با بیش از ۱۲ سال سابقه (Obs^۱)، متخصص با سابقه متوسط ۷ سال (Obs^۲) و متخصص با سابقه بالینی ۳ سال (Obs^۳) به‌طور مستقل حجم هدف بالینی گره‌های لنفوی لگنی را تعیین کردند. فرایند کانتورینگ کاملاً کورسوزی^۱ شده بود؛ به‌گونه‌ای که مجموعه داده‌های سی‌تی به‌صورت کدگذاری شده در محیط‌های کاری مجزا بارگذاری

^۵Siemens SOMATOM Definition (Siemens Healthcare, Forchheim, Germany)

^۱Blinded

^۲Supine Position

تغییرپذیری بین مشاهده‌گران در تعیین حدود گره‌های لنفاوی لگنی بر پوشش PTV_LN و دوز دریافتی اندام‌های در معرض خطر بررسی شود [۹].

۲.۶. تحلیل آماری

متغیرهای پیوسته به‌صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار^۶ (SD) گزارش شدند. تفاوت حجم‌های CTV_LN و PTV_LN و نیز پارامترهای دزیمتریک میان سه مشاهده‌گر، با استفاده از تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های تکراری^۵ (ANOVA) ارزیابی شد.

توافق بین مشاهده‌گران برای حجم‌های هدف با استفاده از ضریب همبستگی درون‌رده‌ای^۶ (ICC) همراه با فاصله اطمینان ۹۵٪ محاسبه شد. از مدل دوطرفه اثرات تصادفی با تعریف توافق مطلق^۷ و واحد اندازه‌گیری میانگین^۸ استفاده شد. این مدل معادل ICC(۲,۳) است و توافق مبتنی بر میانگین اندازه‌گیری‌های سه مشاهده‌گر را نشان می‌دهد.

توافق دوتایی بین مشاهده‌گران نیز با استفاده از تحلیل بلاند-آلتمن^۹ ارزیابی شد. در این تحلیل، میانگین اختلاف، حدود توافق ۹۵٪ وجود اختلاف سیستماتیک احتمالی میان هر جفت از مشاهده‌گران بررسی شد.

برای نمایش توزیع و تغییرپذیری بین مشاهده‌گران در حجم‌های کانتور و پارامترهای DVH از نمودارهای جعبه‌ای استفاده شد. ضریب تغییرات (CV) برای کمی‌سازی تغییرپذیری نسبی میان مشاهده‌گران، بر اساس رابطه ۱ محاسبه شد:

$$(1) \quad \left(\frac{SD}{mean} \right) \times 100$$

پیش از تحلیل آماری، تمام داده‌ها از نظر کامل بودن و سازگاری درونی بررسی شدند. تحلیل‌های آماری با نرم‌افزار

ناهمسان‌گرد^۱ (AAA) انجام شد. طراحی درمان با تکنیک پرتودرمانی با شدت تعدیل‌شده^۲ (IMRT) با استفاده از تکنیک هفت‌فیلدی و پرتوهای فوتونی ۶ مگاولت طراحی شدند.

دوز تجویزی برای حجم هدف گره‌های لنفاوی لگنی، ۵۰ غری در ۲۵ فرکشن بود. برای هر بیمار، سه پلن درمانی IMRT مستقل بر اساس PTV_LN حاصل از کانتورهای Obs^۱, Obs^۲ و Obs^۳ ایجاد و به‌طور جداگانه بهینه‌سازی شدند؛ بنابراین، برای هر بیمار سه پلن طراحی درمانی اختصاصی مشاهده‌گر تهیه شد. به‌منظور کاهش عوامل مداخله‌گر احتمالی، دوز تجویزی، انرژی پرتو، تعداد میدان‌ها، زوایای گانتری، اهداف بهینه‌سازی و محدودیت‌های دزیمتریک اندام‌های در معرض خطر در تمام پلن‌های درمان اختصاصی مشاهده‌گران یکسان نگه داشته شدند؛ بنابراین تفاوت‌های مشاهده‌شده در پوشش PTV_LN و دوز دریافتی OARها عمدتاً به تغییرپذیری بین مشاهده‌گران در تعیین حدود CTV_LN و حجم حاصل PTV_LN نسبت داده شد [۸,۹].

۲.۵. ارزیابی دزیمتریک

پارامترهای هیستوگرام دوز-حجم^۳ (DVH) برای PTV_LN و اندام‌های در معرض خطر استخراج شدند. پوشش حجم هدف با استفاده از حجم PTV_LN دریافت‌کننده حداقل ۹۵٪ دوز تجویزی ۷۹۵٪ و میانگین دوز D_mean ارزیابی شد.

برای مثانه، رکتوم، روده کوچک و هر دو سر فمور، میانگین دوز D_mean و حداکثر دوز ارزیابی شدند. حداکثر دوز به‌صورت بیشترین دوز نقطه‌ای گزارش شده است.

پارامترهای DVH میان سه پلن درمانی IMRT مستقل و اختصاصی مشاهده‌گر برای هر بیمار مقایسه شدند تا تأثیر

^۶ Intraclass correlation coefficient

^۷ Absolute agreement

^۸ Average measures

^۹ Bland-Altman analysis

^۱ Anisotropic Analytical Algorithm

^۲ Intensity-Modulated Radiotherapy

^۳ Dose-Volume Histogram

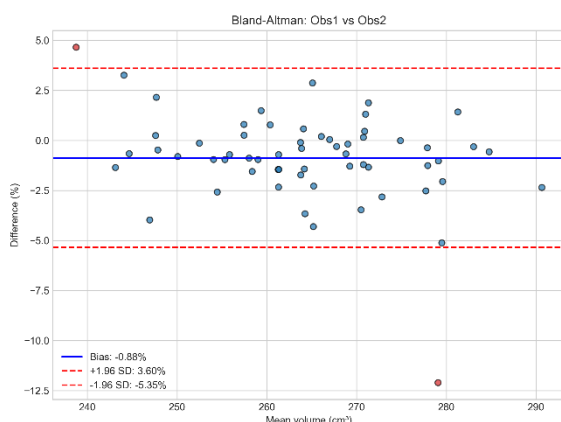
^۴ Standard deviation

^۵ Repeated-measures analysis of variance

۳.۲. توافق حجمی: تحلیل Bland-Altman

توافق بین مشاهده‌گران در تعیین حجم کانتور غدد لنفوی لگنی با استفاده از تحلیل Bland-Altman نیز ارزیابی شد (شکل‌های ۲ تا ۴). مقایسه میان Obs_۱ و Obs_۲ نزدیک‌ترین توافق را نشان داد؛ به‌طوری که میانگین سوگیری برابر با $-۰/۸۸\%$ و حدود توافق در بازه $-۵/۳۵\%$ تا $+۳/۶۰\%$ قرار داشت (شکل ۲).

در مقابل، مقایسه‌های شامل Obs_۳ تمایل سیستماتیک به ترسیم حجم‌های بزرگ‌تر را نشان دادند. تحلیل‌های Bland-Altman برای مقایسه Obs_۱ با Obs_۳ (شکل ۳) و Obs_۲ با Obs_۳ (شکل ۴)، به‌ترتیب میانگین سوگیری $-۱/۵۳\%$ و $+۲/۴۱\%$ را نشان دادند. حدود توافق در این مقایسه‌ها به‌طور محسوسی گسترده‌تر بود و در ارزیابی Obs_۲ در برابر Obs_۳ تا $۱۰/۰۱\%$ افزایش یافت. این یافته نشان می‌دهد که Obs_۳ به‌طور مداوم حجم‌های بزرگ‌تری را ترسیم کرده است.



شکل (۲): نمودار Bland-Altman برای بررسی توافق درصد اختلاف حجم کانتور غدد لنفوی لگنی بین Obs_۱ و Obs_۲ سوگیری میانگین: $-۱/۷۰\%$ ، حدود توافق ۹۵% : $-۵/۴۶\%$ تا $+۸/۸۶\%$ ؛ خط آبی: سوگیری، خطوط خط‌چین قرمز: حدود توافق ۹۵% . توافق پایدار و نزدیکی بالا بین این دو مشاهده‌گر مشاهده می‌شود.

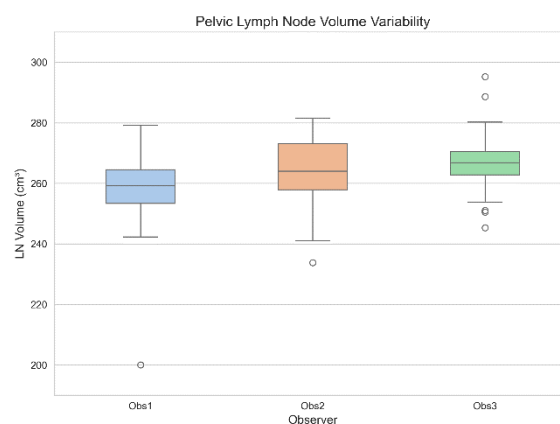
IBM SPSS Statistics for Windows، نسخه ۲۶، مقدار p-value انجام شد. (Corp, Armonk, NY, USA) دوطرفه کمتر از $۰/۰۵$ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد.

۳. نتایج

۳.۱. حجم کانتور غدد لنفوی لگنی

حجم کانتورهای غدد لنفوی لگنی، تغییرپذیری متوسطی بین مشاهده‌گران نشان داد. میانگین حجم‌های ترسیم‌شده توسط مشاهده‌گر اول $۱۱/۶۵ \pm ۲۵۹/۱۸ \text{ cm}^3$ (Obs_۱)، مشاهده‌گر دوم $۱۱/۴۱ \pm ۲۶۳/۷۰ \text{ cm}^3$ (Obs_۲) و مشاهده‌گر سوم $۱۱/۴۰ \pm ۲۶۷/۱۶ \text{ cm}^3$ (Obs_۳) بود. با این حال، تفاوت میان مشاهده‌گران از نظر آماری معنادار نبود ($p = ۰/۱۹۹$). توافق بین مشاهده‌گران، بر اساس مدل ICC(۲,۳)، برابر با $۰/۴۰۵$ بود که نشان‌دهنده توافق قابل قبول متوسط است (جدول ۱).

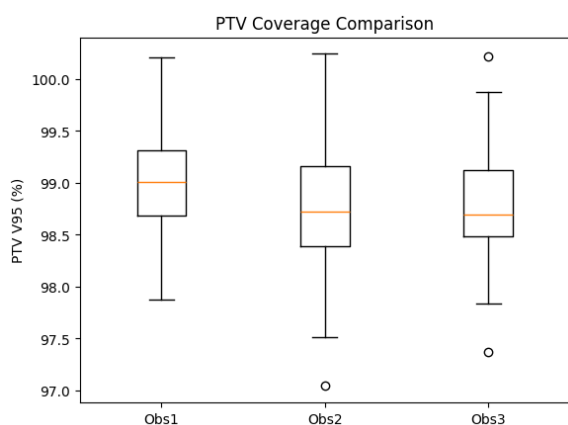
همان‌گونه که در شکل ۱ نشان داده شده است، نمودارهای جعبه‌ای هم‌پوشانی قابل توجهی در توزیع حجم‌ها میان مشاهده‌گران نشان دادند؛ هرچند میانه حجم ترسیم‌شده توسط Obs_۲ اندکی بیشتر بود. یک داده پرت با حجم کمتر در داده‌های Obs_۱ مشاهده شد؛ با این وجود، تغییرپذیری کلی میان هر سه مشاهده‌گر قابل مقایسه باقی ماند.



شکل (۱). نمودار جعبه‌ای نشان‌دهنده توزیع بین‌مشاهده‌گری حجم‌های کانتور غدد لنفوی لگنی.

متغیر بود ($p = 0/178$) ضریب تغییرات^۱ (CV) نیز پایین بود و در بازه $0/46\%$ تا $0/58\%$ قرار داشت.

در مقابل، میانگین دوز D_mean PTV نسبت به تفاوت‌های کانتورینگ بین مشاهده‌گران حساسیت بیشتری نشان داد. میانگین مقادیر بین $47/76$ تا $26/48$ گری متغیر بود و تفاوت میان مشاهده‌گران از نظر آماری معنادار بود $p = 0/037$. مقادیر متناظر CV نیز بیشتر بود و در بازه $1/27\%$ تا $1/86\%$ قرار داشت. این یافته‌ها نشان می‌دهند که اگرچه پوشش هدف حفظ شده است، توزیع دوز داخلی PTV نسبت به تغییرات در ترسیم حجم هدف حساس‌تر است (جدول ۱).

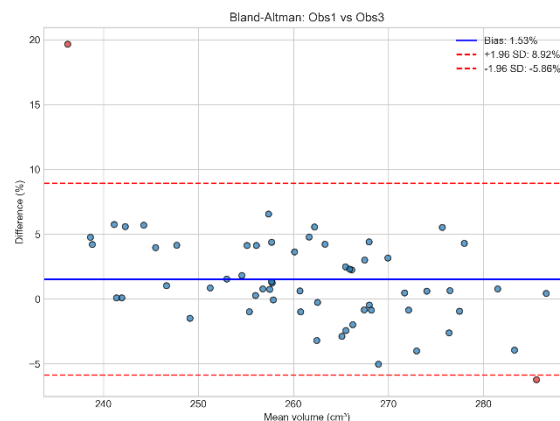


شکل (۵). نمودار جعبه‌ای نشان‌دهنده توزیع بین‌مشاهده‌گری پارامترهای

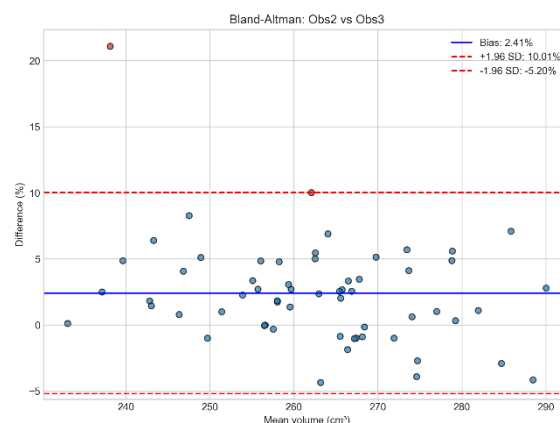
دوز-حجم PTV.

۳.۴. پارامترهای دوز-حجم اندام‌های در معرض خطر

پیامدهای دوزیمتریک ناشی از تغییرپذیری کانتورینگ بین مشاهده‌گران برای چهار اندام در معرض خطر (OAR) ارزیابی شد (شکل ۶). در مثانه، میانگین دوز D_mean میان مشاهده‌گران مشابه بود و به‌ترتیب برای Obs1 $0/84 \pm 41/41$ Gy، Obs2 $0/70 \pm 41/49$ Gy و Obs3 $0/56 \pm 41/63$ Gy و $p = 0/501$.



شکل (۳). نمودار Bland-Altman برای بررسی توافق درصد اختلاف حجم بین Obs1 و Obs3 سوگیری میانگین: $3/43\%$ ، حدود توافق 95% : $20/89\%$ تا $14/04\%$. گسترده‌تر بودن بازه توافق نشان‌دهنده تمایل سیستماتیک Obs3 به تعیین حدود حجم‌های هدف بزرگ‌تر است.



شکل (۴). نمودار Bland-Altman برای بررسی توافق درصد اختلاف حجم بین Obs2 و Obs3 سوگیری میانگین: $1/55\%$ ، حدود توافق 95% : $17/65\%$ تا $14/55\%$.

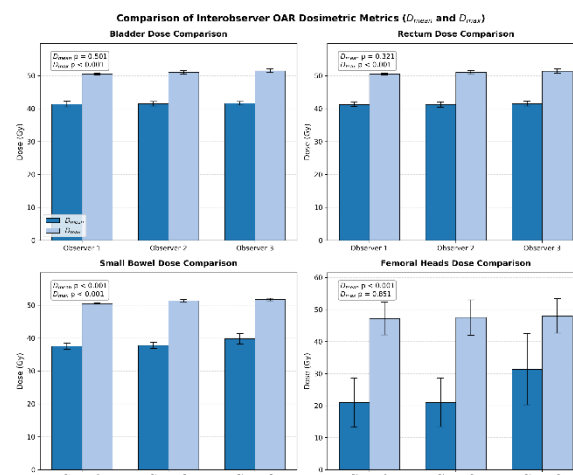
۳.۳. پوشش دوزی حجم هدف برنامه‌ریزی‌شده

پوشش دوزی حجم هدف برنامه‌ریزی‌شده (PTV) در میان هر سه مشاهده‌گر به‌طور کلی پایدار باقی ماند. همان‌گونه که در شکل ۵ نشان داده شده است، شاخص $V95\%$ برای PTV توافق بالایی را نشان داد و مقادیر میانه در میان مشاهده‌گران بسیار نزدیک بود. تحلیل آماری تفاوت معناداری را میان مشاهده‌گران در $V95\%$ نشان نداد؛ میانگین مقادیر بین $98/73\%$ تا $98/98\%$.

¹ Coefficient of variation

۵۱/۰۷ ± ۵۱/۵۰، ۰/۵۳ ± ۵۱/۵۰ (گری) $p < ۰/۰۰۱$. الگوی مشابهی برای رکتوم مشاهده شد. میانگین دوز رکتوم میان مشاهده‌گران تفاوت معناداری نداشت و به ترتیب برابر با $p = ۰/۳۲۱$ ($۴۱/۲۶ ± ۴۱/۵۲$ ، $۴۱/۸۲ ± ۴۱/۲۷$ ، $۴۱/۵۲ ± ۴۱/۷۱$)

با این حال، حداکثر دوز رکتوم تغییرپذیری معناداری میان مشاهده‌گران نشان داد $p < ۰/۰۰۱$. برای روده باریک، هر دو شاخص D_{max} و D_{mean} میان مشاهده‌گران تفاوت معناداری داشتند $p < ۰/۰۰۱$ و $p < ۰/۰۰۱$ به‌طور مداوم مقادیر دوز بالاتری را نشان داد. در مورد سرهای فمور، میانگین دوز میان مشاهده‌گران تفاوت معناداری داشت $p < ۰/۰۰۱$ ، در حالی که حداکثر دوز از نظر آماری مشابه باقی ماند $p = ۰/۸۵۱$. به‌طور کلی، این یافته‌ها نشان می‌دهند که پارامترهای دوزیمتری OARهای محیطی نسبت به تغییرات در کانتوسرهای مرکزی غدد لنفاوی لگنی حساسیت کمتری دارند، هرچند برخی شاخص‌های دوز همچنان تحت تأثیر تفاوت‌های کانتورینگ وابسته به مشاهده‌گر قرار می‌گیرند (جدول ۲).



شکل (۶): نمودارهای میله‌ای گروهی را نشان می‌دهد که تفاوت‌های بین مشاهده‌گری در D_{max} و D_{mean} برای اندام‌های در معرض خطر، از جمله مثانه، رکتوم، روده باریک و سرهای فمور را نمایش می‌دهند. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار ارائه شده‌اند. این نمودارها نشان می‌دهند که تغییرپذیری کانتورینگ بین مشاهده‌گران، منجر به تفاوت‌های آماری معنادار در برخی نقاط پایانی دوزیمتریک شده است؛ به‌ویژه D_{max} برای اندام‌های لگنی و D_{mean} برای روده باریک و سرهای فمور. در مقابل، حداکثر دوز مثانه D_{max} میان مشاهده‌گران تفاوت معناداری داشت و مقادیر آن به ترتیب ($۵۰/۵۳ \pm ۰/۲۹$ ،

جدول (۱). نتایج دوزیمتریک غدد لنفاوی لگنی و حجم هدف برنامه‌ریزی شده (PTV) در میان مشاهده‌گران مختلف.

Metric	Obs1	Obs2	Obs3	p-value	ICC (۲,۳)	CV(%)
LN volume, cm ^۳	۲۵۹/۱۸ ± ۱۱/۶۵	۲۶۳/۷۰ ± ۱۱/۴۱	۲۶۷/۱۶ ± ۱۱/۴۰	۰/۱۹۹	۰/۴۰۵	
PTV V _{۹۵} %	۹۸/۷۳	۹۸/۸۵	۹۸/۹۸	۰/۱۷۸		۰/۴۶-۰/۵۸
PTV D _{mean} , Gy	۴۷/۷۶	۴۸/۰۱	۴۸/۲۶	۰/۰۳۷		۱/۲۷-۱/۸۶

جدول (۲). پارامترهای دوز-حجم اندام‌های در معرض خطر (OAR) در میان مشاهده‌گران مختلف.

OAR	Metric	Obs1	Obs2	Obs3	p-value	ICC
Bladder	D _{mean} , Gy	۴۱/۴۱ ± ۰/۸۴	۴۱/۴۹ ± ۰/۷۰	۴۱/۶۳ ± ۰/۵۶	۰/۵۰۱	۰/۳۳۹
Bladder	D _{max} , Gy	۵۰/۵۳ ± ۰/۲۹	۵۱/۰۷ ± ۰/۵۱	۵۱/۵۰ ± ۰/۵۳	<۰/۰۰۱	۰/۲۰۱
Rectum	D _{mean} , Gy	۴۱/۲۶ ± ۰/۶۸	۴۱/۲۷ ± ۰/۸۲	۴۱/۵۲ ± ۰/۷۱	۰/۳۲۱	۰/۴۵۶
Rectum	D _{max} , Gy	۵۰/۵۰ ± ۰/۲۲	۵۱/۰۹ ± ۰/۵۱	۵۱/۴۱ ± ۰/۶۲	<۰/۰۰۱	۰/۲۱۰
Small bowel	D _{mean} , Gy	۳۷/۵۵ ± ۰/۹۶	۳۷/۷۹ ± ۰/۹۳	۳۹/۷۸ ± ۱/۶۲	<۰/۰۰۱	۰/۱۹۶
Small bowel	D _{max} , Gy	۵۰/۵۰ ± ۰/۲۴	۵۱/۳۶ ± ۰/۳۶	۵۱/۶۹ ± ۰/۳۹	<۰/۰۰۱	≈۰
Femoral heads	D _{mean} , Gy	۲۰/۹۹ ± ۷/۵۹	۲۱/۰۳ ± ۷/۵۶	۳۱/۳۳ ± ۱۱/۱۰	<۰/۰۰۱	۰/۳۲۰
Femoral heads	D _{max} , Gy	۴۷/۲۴ ± ۵/۱۴	۴۷/۵۳ ± ۵/۴۹	۴۸/۰۱ ± ۵/۳۶	۰/۸۵۱	۰/۹۸۲

۳.۵. توافق بین مشاهده گران

توافق بین مشاهده گران که با مدل ICC (۲,۳) ارزیابی شد، میزان بازتولیدپذیری متفاوتی را در شاخص‌های آناتومیک و دوزیمتری نشان داد. برای حجم کانتور غدد لنفاوی لگنی، مقدار ICC (۲,۳) برابر با ۰/۴۰۵ بود که بیانگر توافق متوسط است. توافق در پارامترهای دوز-حجم OARها ناهمگون بود. به طور مشخص، حداکثر دوز سرهای فمور توافق بسیار بالایی داشت و مقدار ICC (۲,۳) آن برابر با ۰/۹۸۲ بود؛ در حالی که پارامترهای دوز-حجم روده باریک توافق ضعیفی میان مشاهده گران نشان دادند.

۴. بحث

این مطالعه به ارزیابی تأثیر تغییرپذیری کانتورینگ غدد لنفاوی لگنی توسط مشاهده گران بر پارامترهای دوزیمتری در رادیوتراپی با تکنیک IMRT پروستات پرداخته است. یافته‌های کلیدی ما به شرح زیر است: اول، تغییرات حجم کانتور در میان مشاهده گران از نظر آماری معنادار نبود. دوم، با وجود تغییرات در کانتورینگ، پوشش دوزی حجم هدف PTV ۷۹۵٪ به طور قابل توجهی پایدار ماند. سوم، همگنی دوز PTV شاخص D_mean حساسیت بیشتری به تغییرات مرزهای کانتورینگ نشان داد. چهارم، اندام‌های در معرض خطر (OARs) پاسخ دوزیمتری ناهمگونی داشتند؛ به طوری که روده باریک بیشترین آسیب‌پذیری را نسبت به تغییرات مشاهده گر داشت.

۴.۱. پایداری پوشش هدف و حساسیت همگنی دوز

ثبات شاخص ۷۹۵٪ PTV نشان می‌دهد که الگوریتم‌های مدرن طراحی درمان در IMRT، از استحکام کافی برای حفظ پوشش هدف در برابر تغییرات جزئی کانتورینگ برخوردارند. این یافته اطمینان‌بخش است، زیرا نشان می‌دهد استانداردهای

درمانی فعلی تحت تأثیر تفسیرهای متفاوت معنادار آماری در نمی‌گیرند. با این حال، تفاوت‌های معنادار آماری در

$$D_mean (0.50 Gy Obs1, Obs3; p = 0.37)$$

بیانگر حساسیت توزیع دوز داخلی به تعاریف مرزهای کانتورینگ است. اگرچه این تفاوت مطلق ناچیز است، اما در پارادایم‌های پیشرفته مانند افزایش دوز یا رادیوتراپی تطبیقی که در آن‌ها گرادیان‌های تند دوز در نزدیکی مرزهای هدف قرار دارند، می‌تواند از اهمیت بالینی برخوردار باشد.

۴.۲. الگوهای پاسخ دوزیمتری ارگان‌های حساس

تحلیل دوزیمتری OARها الگوهای متمایزی را نشان داد. در مثانه و رکتوم، میانگین دوز D_mean در میان مشاهده گران ثابت ماند، اما حداکثر دوز D_max تغییرات معناداری داشت ($p < 0.01$). این تضاد نشان می‌دهد که «نقاط داغ» در فصل مشترک غدد لنفاوی و اندام‌های مجاور، به شدت تحت تأثیر تغییرات کانتورینگ هستند، در حالی که مواجهه کلی با دوز توسط بافت‌های پیرامونی تعدیل می‌شود. از منظر رادیوبیولوژیکی، توجه به این D_max ها حیاتی است، چرا که با سمیت‌های دیررس موضعی، نظیر خونریزی رکتال یا ناپایداری دترسور مثانه، همبستگی مستقیم دارند.

۴.۳. حساسیت ویژه روده باریک

روده باریک بیشترین حساسیت دوزیمتری را به تغییرات کانتورینگ نشان داد $p < 0.01$ برای D_mean و D_max. این یافته از نظر آناتومیک توجیه‌پذیر است؛ چرا که حلقه‌های متحرک روده اغلب در مجاورت نواحی ایلیاک مشترک و پره‌ساکرال قرار دارند. تغییرات جزئی در تفسیر مرزهای کرانیوکودال (سر به دم) CTV، به راحتی می‌تواند گرادیان‌های دوز را به سمت حلقه‌های روده سوق دهد. با توجه به پایین بودن آستانه تحمل روده باریک نسبت به انترتید ناشی از تابش، این

یافته‌ها بر ضرورت پایبندی دقیق به دستورالعمل‌های اجماع برای کاهش خطاهای احتمالی تأکید می‌کنند.

۴.۴. رفتار دوزیمتریک سرهای فمور

سرهای فمور الگوی متفاوتی نشان دادند؛ به‌طوری‌که میانگین دوز به‌طور معناداری متفاوت بود $p < 0.001$ ، اما حداکثر دوز بازتولیدپذیری بالایی داشت ($ICC = 0.982$). از آن‌جا که سرهای فمور عمدتاً در معرض دوزهای پایین تا متوسط (دوز پراکنده) قرار دارند، تفاوت‌های کوچک در مرزهای جانبی هدف، منجر به تغییر در «نشت دوز» و در نتیجه تغییر در D_{mean} می‌شود. در مقابل، محدودیت‌های بهینه‌سازی سخت‌گیرانه برای D_{max} در فرآیند طراحی درمان، باعث می‌شود دوزهای پیک به‌طور یکنواخت در تمام طرح‌ها کنترل شوند.

۴.۵. تحلیل Bland-Altman و توافق بین مشاهده‌گران

تحلیل درصد اختلاف Bland-Altman نشان داد که سوگیری میانگین بین جفت‌های مشاهده‌گران ناچیز است و از $1/55$ تا $3/43$ متغیر بود. این مقادیر نشان‌دهنده عدم وجود جابه‌جایی سیستماتیک شدید در کل کوهورت هستند. با این حال، حدود توافق (LoA) در مقایسه‌های مختلف متفاوت بود. مقایسه‌هایی که شامل مشاهده‌گر ۳ بودند (Obs_1 در برابر Obs_3 و Obs_2 در برابر Obs_3)، حدود توافق به‌مراتب گسترده‌تری ($\approx 20\%$) نسبت به جفت Obs_1 در برابر Obs_2 ($\approx 8.8\%$) نشان دادند. این تفاوت ناشی از آن بود که مشاهده‌گر ۳ به‌طور سیستماتیک حجم‌های هدف بزرگ‌تری را ترسیم کرده بود. این موضوع احتمالاً بازتاب تفاوت در تفسیر نواحی انتقالی، مانند دوشاخه‌شدن عروق ایلیاک مشترک یا نواحی مجاور لندمارک‌های استخوانی است؛ جایی که کنتراست بافت نرم در CT محدود است.

از نظر بالینی، حجم‌های گرهی بزرگ‌تر کانتور شده، همانند آن‌چه در مشاهده‌گر ۳ دیده شد، باعث افزایش PTV و کاهش خطر geographical miss خارج ماندن تارگت از فیلد تابش می‌شوند، اما در عین حال مواجهه دوزی OAR ها را نیز افزایش می‌دهند. در مقابل، کانتورینگ محدودتر، مشابه مشاهده‌گر ۱، از OAR ها بهتر محافظت می‌کند اما خطر دوز کمتر از حد مجاز $under dosing$ بیماری میکروسکوپی را بالا می‌برد. شایان ذکر است که با وجود LoA گسترده‌تر در مقایسه‌های شامل مشاهده‌گر ۳، تنها بخش کوچکی از بیماران خارج از حدود 95% LoA قرار گرفتند. این توزیع، همراه با سوگیری میانگین پایین، توضیح می‌دهد که چرا این تفاوت‌های هندسی به تفاوت‌های آماری معنادار در پوشش هدف $P = 0.178$ منجر نشدند.

۴.۶. پیامدهای بالینی و تضمین کیفیت

این یافته‌ها از اجرای پروتکل‌های استاندارد کانتورینگ، آموزش مبتنی بر اطلس، و بازبینی ساختاریافته توسط همکاران برای کاهش تغییرپذیری بین مشاهده‌گران حمایت می‌کنند. بازبینی مشترک کانتور پیش از طراحی درمان می‌تواند کانتورهای خارج از الگو را شناسایی کرده و از یکنواختی دوزیمتریک اطمینان حاصل کند. افزون بر این، پایش روتین هیستوگرام دوز-حجم (DVH) برای D_{mean} و D_{max} روده باریک، و نیز D_{max} مثانه و رکتوم، باید به‌عنوان مکمل ارزیابی پوشش هدف مدنظر قرار گیرد. این شاخص‌ها پیامدهای دوزیمتریک تغییرات کانتورینگ را آشکار می‌کنند؛ پیامدهایی که معیارهای پوشش هدف به‌تنهایی قادر به نشان‌دادن آن‌ها نیستند.

۴.۷. محدودیت‌ها

این مطالعه چندین محدودیت دارد. نخست، طراحی گذشته‌نگر و تک‌مرکزی، همراه با حجم نمونه متوسط ($n = 60$)، اگرچه برای دستیابی به توان آماری کافی بود، اما قابلیت تعمیم به

محیط‌های بالینی گسترده‌تر را محدود می‌کند. انجام یک مطالعه چندمرکزی با نمونه بزرگ‌تر می‌تواند اعتبار بیرونی نتایج را افزایش دهد. دوم، ارزیابی به سه متخصص رادیوانکولوژی محدود بود. اگرچه این افراد سطوح تجربه متفاوتی داشتند، اما حضور گروه بزرگ‌تری از مشاهده‌گران می‌توانست ارزیابی جامع‌تری از تغییرپذیری بین مشاهده‌گران ارائه دهد. سوم، معیارهای شباهت فضایی، از جمله (DSC) و Mean Surface Distance، محاسبه نشدند. اگرچه عدم استفاده از شاخص‌های هم‌پوشانی هندسی نظیر (DSC) از محدودیت‌های مطالعه حاضر است، اما تمرکز بر تحلیل دوزیمتریک مبتنی بر DVH از منظر رادیوبیولوژی بالینی ارجحیت دارد؛ زیرا شاخص‌های هم‌پوشانی فضایی به‌تنهایی نمی‌توانند جهت‌گیری خطا را نسبت به گرادیان‌های تند پرتوی IMRT تفکیک نمایند و وابستگی بالای

DSC به ابعاد هندسی حجم هدف ممکن است تفسیر پیامد بالینی را مخدوش سازد. پارامترهای دوز-حجم به‌طور مستقیم با برآوردهای رادیوبیولوژیکی احتمال کنترل تومور و سمیت بافت نرمال همبستگی دارند.

گنجاندن این شاخص‌های هندسی در مطالعات آینده می‌تواند ارتباط کمی بین تغییرات کانتر آناتومیک و پیامدهای دوزیمتریک را روشن‌تر کند. چهارم، داده‌های پیگیری بالینی و سمیت در دسترس نبود؛ بنابراین امکان ارتباط مستقیم میان تفاوت‌های دوزیمتریک مشاهده‌شده و نرخ سمیت حاد یا دیررس وجود نداشت. در نهایت، نتایج این مطالعه منعکس‌کننده دستورالعمل‌های طراحی درمان و آرایش پرتودهی خاص یک مرکز است. بنابراین، ممکن است نتایج با استفاده از تکنیک‌های دیگر، مانند VMAT، یا الگوریتم‌های بهینه‌سازی متفاوت، تغییر کنند.

۵. مراجع

1. O. De Hertogh, G. Le Bihan, T. Zilli, S. Palumbo, M. Jolicoeur, G. Crehange, T. Derashodian, G. Roubaud, C. Salembier, S. Supiot, O. Chapet, V. Achard, P. Sargos, Consensus Delineation Guidelines for Pelvic Lymph Node Radiation Therapy of Prostate Cancer: On Behalf of the Francophone Group of Urological Radiation Therapy (GFRU). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 118 (2024) 29-40.
2. W. A. Hall, E. Paulson, B. J. Davis, D. E. Spratt, T. M. Morgan, D. Dearnaley, A. C. Tree, J. A. Efstathiou, M. Harisinghani, A. B. Jani, M. K. Buyyounouski, T. M. Pisansky, P. T. Tran, R. J. Karnes, R. C. Chen, F. L. Cury, J. M. Michalski, S. A. Rosenthal, B. F. Koontz, A. C. Wong, P. L. Nguyen, T. A. Hope, F. Feng, H. M. Sandler, C. A. F. Lawton, NRG Oncology Updated International Consensus Atlas on Pelvic Lymph Node Volumes for Intact and Postoperative Prostate Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 109 (2021) 174-185.
3. A. Dal Pra, P. Dirix, V. Khoo, C. Carrie, C. Cozzarini, V. Fonteyne, P. Ghadjar, A. Gomez-Iturriaga, V. Panebianco, A. Zapatero, A. Bossi, T. Wiegel. ESTRO ACROP guideline on prostate bed delineation for postoperative radiotherapy in prostate cancer. *Clin. Transl. Radiat. Oncol.* 41 (2023) 100638.
4. G. Ortner, X. Hoderlein, F. Barbato, D. Beyersdorff, L. Budäus, I. A. Burger, M. Eiber, M. Graefen, B. Hadaschik, A. Haese, K. Herrmann, L. Maack, I. Maric, A. Mattei, I. Rauscher, G. Salomon, M. Sauer, L. Schimmöller, A. Schlaefer, H.-P. Schlemmer, S. K. B. Spohn, L. Umutlu, J. Walz, C. Würnschimmel, D. Koehler, T. Maurer, The Pelvic Rosetta Classification Project: An Interdisciplinary Proposal for a Lymph Node Map of the Pelvis in Prostate Cancer. *J. Nucl. Med.* 67 (2026) 154-159.
5. P. Darby, E. Kilgour, C. K. Then, A. Bromiley, J. McLellan, A. E. Kiltie, Inter-observer variability in radiotherapy contouring with the use of autocontouring software: A systematic review. *Clin. Transl. Radiat. Oncol.* 58 (2026) 101144.
6. W. Zheng, X. Yang, Z. Cheng, J. Lian, E. Li, S. Mo, Y. Liu, S. Huang, Interobserver and sequence variability in the delineation of pelvic organs at risk on magnetic resonance images. *Radiol. Oncol.* 59 (2025) 139-146.
7. B. Hentschel, W. Oehler, D. Strauss, A. Ulrich, A. Malich, Definition of the CTV prostate in CT and MRI by using CT-MRI image fusion in IMRT planning for prostate cancer. *Strahlenther. Onkol.* 187 (2011) 183-190. doi: 10.1007/s00066-010-2179-1.

8. M. P. Jones, J. Martin, K. Foo, P. Estoesta, L. Holloway, M. Jameson, The impact of contour variation on tumour control probability in anal cancer. *Radiat. Oncol.* 13 (2018) 97. doi: 10.1186/s13014-018-1033-y.
9. A. Barghi, C. Johnson, A. Warner, G. Bauman, J. Battista, G. Rodrigues, Impact of Contouring Variability on Dose-Volume Metrics used in Treatment Plan Optimization of Prostate IMRT. *Cureus* 5 (2013) e144.
10. D. Giavarina, Understanding Bland Altman analysis. *Biochem. Med. (Zagreb)* 25 (2015) 141-151. doi: 10.11613/BM.2015.015.
11. R. Zaki, A. Bulgiba, R. Ismail, N. A. Ismail, Statistical Methods Used to Test for Agreement of Medical Instruments Measuring Continuous Variables in Method Comparison Studies: A Systematic Review. *PLoS One* 7 (2012) e37908. doi: 10.1371/journal.pone.0037908.
12. K. Han, L. Ryu, Statistical Methods for the Analysis of Inter-Reader Agreement Among Three or More Readers. *Korean J. Radiol.* 25 (2024) 325-327. doi: 10.3348/kjr.2023.0965.
13. C. Chamunyonga, K. Mengersen, C. Hargrave, Inter-observer variation in radiation oncology contouring: A scoping review of contour comparison methods, and reporting of impact on the organ at risk plan dose variations. *Radiography (Lond.)* 32 (2026) 103295.
14. L. Gómez, C. Andrés, A. Ruiz, Dosimetric impact in the dose–volume histograms of rectal and vesical wall contouring in prostate cancer IMRT treatments. *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 22 (2017) 223-230.
15. Y. Li, P. Li, W. Hsi, Z. Hong, S. Fu, Q. Zhang, Normal tissue complication probability (NTCP) models of acute urinary toxicity (AUT) following carbon ion radiotherapy (CIRT) for prostate cancer. *Radiother. Oncol.* 156 (2021) 69-79.
16. O. Yariv, K. Camphausen, A. V. Krauze, Small Bowel Dose Constraints in Radiation Therapy—Where Omics-Driven Biomarkers and Bioinformatics Can Take Us in the Future. *BioMedInformatics* 4 (2024) 158-172.
17. A. Augurio, G. Macchia, L. Caravatta, M. Lucarelli, F. Di Gugliemo, A. Vinciguerra, B. Seccia, V. De Sanctis, R. Autorino, C. Delle Curti, S. Meregalli, E. Perrucci, D. Raspanti, A. Cerrotta, Contouring of emerging organs-at-risk (OARS) of the female pelvis and interobserver variability: A study by the Italian association of radiotherapy and clinical oncology (AIRO). *Clin. Transl. Radiat. Oncol.* 43 (2023) 100688.
18. A. N. Viswanathan, E. D. Yorke, L. B. Marks, P. J. Eifel, W. U. Shipley, Radiation Dose–Volume Effects of the Urinary Bladder. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76 (2010) S116-S122.
19. S. K. Vinod, M. Min, M. G. Jameson, L. C. Holloway, A review of interventions to reduce inter-observer variability in volume delineation in radiation oncology. *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* 60 (2016) 393-406.
20. S. H. Choi, J. W. Park, Y. Cho, G. Yang, H. I. Yoon, Automated Organ Segmentation for Radiation Therapy: A Comparative Analysis of AI-Based Tools Versus Manual Contouring in Korean Cancer Patients. *Cancers (Basel)* 16 (2024) 3670.
21. P. Lambin, R. T. H. Leijenaar, T. M. Deist, J. Peerlings, E. E. C. de Jong, J. van Timmeren, S. Sanduleanu, R. T. H. M. Larue, A. J. G. Even, A. Jochems, Y. van Wijk, H. Woodruff, J. van Soest, T. Lustberg, E. Roelofs, W. van Elmpt, A. Dekker, F. M. Mottaghy, J. E. Wildberger, S. Walsh, Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 14 (2017) 749-762.
22. J. Cacicedo, A. Navarro-Martin, S. Gonzalez-Larragan, B. De Bari, A. Salem, M. Dahele, Systematic review of educational interventions to improve contouring in radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 144 (2020) 86-92.