

# 宫颈癌三维后装治疗中两种优化方式的剂量及相关性分析

周解平<sup>1,2</sup>, 吴爱东<sup>2</sup>, 钱立庭<sup>2</sup>, 盛六四<sup>1</sup>, 徐 榭<sup>3</sup>

**摘要** 目的 比较 CT 图像引导下的宫颈癌三维后装治疗中两种优化方式的剂量学差异, 并为传统的二维腔内治疗点剂量评估提供参考依据。方法 回顾分析 30 例宫颈癌患者手动优化(MO)的后装治疗计划, 并在此计划原靶区和危及器官(OARs)勾画、处方剂量等不变的基础上, 利用模拟退火逆向优化(IPSA)重新设计治疗计划, 并比较这两种计划的靶区和危及器官的剂量学参数及相关性分析。结果 与 MO 计划相比, IPSA 计划的靶区剂量参数  $D_{90}$ 、 $D_{100}$ 、 $V_{100}$  等差异无统计学意义, 但膀胱和直肠的  $D_{2\text{cm}^3}$ 、 $D_{1\text{cm}^3}$  剂量明显降低 ( $P < 0.05$ ), 治疗时间也稍缩短 ( $P < 0.05$ )。IPSA 计划膀胱参考点剂量明显低于其  $D_{2\text{cm}^3}$  剂量 ( $P < 0.05$ ), 且与小肠  $D_{2\text{cm}^3}$  剂量呈正相关性 ( $P < 0.05$ ); 直肠参考点剂量与直肠、乙状结肠  $D_{2\text{cm}^3}$  剂量呈正相关性, 但与乙状结肠相关性更大 ( $P < 0.05$ )。结论 IPSA 计划能提供与 MO 计划相同的靶区覆盖率, 但降低了膀胱、直肠的最大受量; 膀胱参考点剂量评估会低估膀胱的真实受量、直肠参考点剂量评估可能会造成乙状结肠超量。

**关键词** 宫颈癌/三维后装; 手动优化; 模拟退火逆向优化; 参考点剂量

中图分类号 R 737.33

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)10-1598-04  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.10.023

高剂量率<sup>192</sup>Ir 腔内后装治疗联合外照射是宫颈癌根治性放疗的标准方案。随着计算机、影像及放疗技术的发展, CT/MR 等影像引导下的三维腔内后装治疗逐渐在临床上应用, 其计划的优化方式主要有正向手动优化(manual optimization, MO)和基于模拟退火逆向优化(inversely optimization simulation anneal, IPSA)等<sup>[1]</sup>。该研究回顾性分析放疗科 30 例宫颈癌患者的 MO 治疗计划, 基于原图像信息重新设计 IPSA 计划, 比较两种优化方法的靶区和危及

器官(organs at risk, OARs)的剂量分布差异。目前国内多数放疗中心仍采用基于 A 点的点剂量评估模式, 该研究标记出 ICRU38 号报道推荐的 A 点和膀胱、直肠参考点, 对 A 点剂量与高危 CTV (high risk clinical target volume, HRCTV) 的  $D_{90}$  值、膀胱和直肠参考点剂量与 OARs 的  $D_{2\text{cm}^3}$  剂量作相关性分析, 为传统腔内治疗点剂量评估提供参考依据。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 随机数字表法选取安徽省肿瘤医院 2015 年 10 月~2016 年 10 月于放疗科接受外照射联合三维腔内后装治疗的 30 例患者, 患者均签署后装治疗同意书, 年龄 45~72 岁, 中位年龄 61 岁, 病理分析均为鳞状细胞癌。根据 2009 年 FIGO 分期<sup>[2]</sup>, 其中 I<sub>B</sub> 期 3 例、II<sub>A</sub> 10 例、II<sub>B</sub> 14 例、III<sub>A</sub> 3 例。体外照射总剂量为 46 Gy/23 次, 单次 2 Gy, 在体外照射 36~40 Gy 后开始 CT 图像引导下的高剂量率<sup>192</sup>Ir 三维腔内后装治疗, 1 次/周, 连续 6 次。

**1.2 施源器插入及 CT 扫描** 患者治疗前均排空膀胱, 外阴消毒后插入 Foley 导尿管, 导尿管球囊内注入 5.0 ml 的空气, 膀胱灌注 0.6% 泛影葡胺的生理盐水 200 ml, 直肠内置入带有铅丝的导尿管, 阴道窥具暴露术野后插入宫腔联合阴道卵圆体施源器, 阴道填塞纱布以推开膀胱和直肠。在 Siemens Spirit CT 模拟机下进行 CT 扫描, 扫描范围从 L3 椎体至外阴口下缘 2 cm, 层厚 5 mm, 重建成 3 mm 传至后装治疗计划系统(Varian Brachy)。

**1.3 治疗计划设计** 根据患者治疗前妇检情况和 GEC-ESTRO<sup>[3]</sup> 推荐标准, 在 Varian Brachy 计划系统上逐层勾画出 HRCTV 及 OARs 直肠、膀胱、乙状结肠和小肠。直肠的下界从齿状线开始, 上界到直肠和乙状结肠交界处。重建并勾画施源器, 标记出左右 A 点、膀胱及直肠参考点, 膀胱参考点为膀胱中心与施源器连线过膀胱后表面一点, 直肠参考点为阴道施源器与阴道后壁交点后 5 mm。原计划采用 MO 优化方式, 即基于 A 点给定处方剂量, 然后分别在矢状面、冠状面和横断面三个层面上手动拖动等剂量曲线直至达到优化目标。基于原图像信息, 重

2018-05-25 接收

基金项目: 安徽省自然科学基金(编号: 1508085SMH233)

作者单位: 中国科学技术大学<sup>1</sup> 国家同步辐射实验室、<sup>3</sup> 核科学技术学院, 合肥 230029

<sup>2</sup> 安徽省肿瘤医院放疗科, 合肥 230088

作者简介: 周解平, 男, 博士研究生;

吴爱东, 男, 教授, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: flkaid-ongwu@163.com

新设计 IPSA 计划,初始优化剂量限值如下: A 点剂量 5.5 ~ 6 Gy 90.0% 的 HRCTV 受照剂量(  $D_{90}$  )  $\geq 6$  Gy, 直肠  $D_{2\text{ cm}^3}$  (  $2\text{ cm}^3$  体积受到的最小照射剂量,下同)  $\leq 4$  Gy、乙状结肠和小肠  $D_{2\text{ cm}^3}$  剂量  $\leq 4$  Gy、膀胱  $D_{2\text{ cm}^3}$  剂量  $\leq 5$  Gy。参照 3 个断面的等剂量曲线分布以及 DVH 参数,根据每位患者的实际解剖结构,调整优化目标函数,直至达到理想剂量分布。

**1.4 剂量参数统计及相关性分析** 分别统计比较两种治疗计划的左右 A 点剂量、HRCTV 的  $D_{90}$ 、 $D_{100}$  和  $V_{100}$  剂量体积参数及靶区的适形性指数( conformity index, CI); 膀胱、直肠、乙状结肠和小肠的  $D_{2\text{ cm}^3}$  和  $D_{1\text{ cm}^3}$  的受照剂量; 两种计划的治疗时间参数; 统计并分析 IPSA 计划中 A 点剂量和 HRCTV 的  $D_{90}$ , 膀胱、直肠参考点剂量与 OARs 的  $D_{2\text{ cm}^3}$  的相关性; CI 的计算公式如下<sup>[4]</sup>:

$$CI = \frac{V_{HRCTV\_REF}}{V_{HRCTV}} \times \frac{V_{REF}}{V_{HRCTV\_REF}}$$

其中  $V_{HRCTV\_REF}$  是处方剂量线包括的靶区体积,  $V_{HRCTV}$  是指靶区的总体积,  $V_{REF}$  是指处方剂量线包括的总体积。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS 16.0 软件进行分析,利用配对样本  $t$  检验的方法比较两种治疗计划参数;用 Pearson 方法作相关性分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 HRCTV 剂量及 A 点剂量** 原 MO 计划和 IPSA 计划的靶区 HRCTV 的剂量体积参数  $D_{90}$ 、 $D_{100}$ 、 $V_{100}$  及 CI 比较差异无统计学意义(  $P > 0.05$  ); 但 IPSA 计划左右 A 点剂量均高于 MO 治疗计划(  $P < 0.05$  ),见表 1。

**2.2 OARs 剂量比较** 两种治疗计划膀胱、直肠、乙状结肠、小肠的  $D_{2\text{ cm}^3}$  和  $D_{1\text{ cm}^3}$  剂量见表 2。相对 MO 计划,IPSA 计划膀胱和直肠的  $D_{2\text{ cm}^3}$ 、 $D_{1\text{ cm}^3}$  剂量明显降低(  $P < 0.05$  ); 乙状结肠的  $D_{2\text{ cm}^3}$  和  $D_{1\text{ cm}^3}$  剂量也略微降低,但差异无统计学意义(  $P > 0.05$  ); 而小肠的  $D_{2\text{ cm}^3}$  和  $D_{1\text{ cm}^3}$  剂量两种治疗计划相近(  $P > 0.05$  )。图 1 所示是 1 例 II B 宫颈癌两种治疗计划不同 OARs 的剂量体积直方图( DVH 图) 比较,也显示类似的结果。

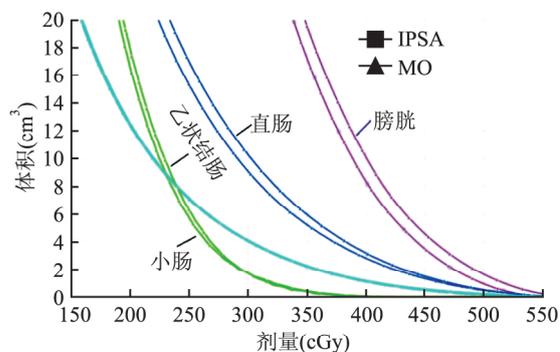


图 1 1 例 II B 宫颈癌 IPSA 和 MO 治疗计划的 OARs 的 DVH 图比较

**2.3 IPSA 计划相关性分析** 该研究中 HRCTV 体积为 20.38 ~ 42.0  $\text{cm}^3$ ,在此体积范围内, A 点剂量与  $D_{90}$  剂量呈正相关性(  $r = 0.48$ ,  $P = 0.01$  ),但  $D_{90}$  值均稍大于 A 点剂量。IPSA 计划膀胱参考点剂量为(  $2.75 \pm 0.54$  ) Gy,约为其  $D_{2\text{ cm}^3}$  剂量的 0.6 倍; 膀胱参考点剂量与小肠  $D_{2\text{ cm}^3}$  剂量呈正相关性(  $r = 0.44$ ,  $P = 0.02$  ); 直肠参考点剂量与其  $D_{2\text{ cm}^3}$  剂量相近,与直肠、乙状结肠  $D_{2\text{ cm}^3}$  剂量均相关,但与乙状结肠相关性更大(  $r = 0.42$ 、 $0.62$ ,  $P < 0.05$  )。

**2.4 治疗时间** IPSA 和 MO 计划理论上所需的治

表 1 IPSA 和 MO 治疗计划靶区剂量参数比较(  $\bar{x} \pm s$  )

计划	HRCTV				A 点剂量( Gy)	
	$D_{90}$ ( Gy)	$D_{100}$ ( Gy)	$V_{100}$ ( %)	CI	左 A 点	右 A 点
MO	6.34 $\pm$ 0.23	4.32 $\pm$ 0.25	92.2 $\pm$ 1.80	0.55 $\pm$ 0.12	5.51 $\pm$ 0.50	5.72 $\pm$ 0.48
IPSA	6.35 $\pm$ 0.27	4.42 $\pm$ 0.29	93.9 $\pm$ 1.91	0.52 $\pm$ 0.01	6.12 $\pm$ 0.41	6.21 $\pm$ 0.39
$t$ 值	1.648	1.928	2.091	1.582	2.282	2.228
$P$ 值	0.143	0.080	0.075	0.182	0.035	0.048

表 2 直肠、乙状结肠、膀胱、小肠等 OARs 的剂量参数对比(  $\bar{x} \pm s$  )

计划	直肠( Gy)		乙状结肠( Gy)		膀胱( Gy)		小肠( Gy)	
	$D_{2\text{ cm}^3}$	$D_{1\text{ cm}^3}$						
MO	3.49 $\pm$ 0.40	3.94 $\pm$ 0.53	3.44 $\pm$ 0.95	3.89 $\pm$ 1.02	4.55 $\pm$ 0.37	4.96 $\pm$ 0.45	2.95 $\pm$ 0.76	3.29 $\pm$ 0.91
IPSA	3.06 $\pm$ 0.50	3.54 $\pm$ 0.66	3.16 $\pm$ 1.01	3.69 $\pm$ 0.91	4.16 $\pm$ 0.22	4.55 $\pm$ 0.27	2.87 $\pm$ 0.75	3.20 $\pm$ 0.81
$t$ 值	2.836	2.646	2.289	2.205	4.175	3.206	0.982	0.905
$P$ 值	0.042	0.045	0.056	0.082	0.004	0.015	0.359	0.396

疗时间分别为  $(324.27 \pm 44.65) \text{ s}$  和  $(349.71 \pm 51.17) \text{ s}$ , 差异有统计学意义 ( $t = -5.31, P < 0.05$ ) , 但两种治疗计划在具体病例驻留点的位置权重上, 差别较大。图 2 所示为 1 例 II B 宫颈癌的两种治疗计划的驻留位置和驻留时间的比较, IPSA 计划驻留时间调节更精细, 变化范围更广 ( $0 \sim 30.1$ ) s, 而相应的 MO 治疗计划驻留时间变化相对较窄 ( $9.4 \sim 21.5$ ) s。

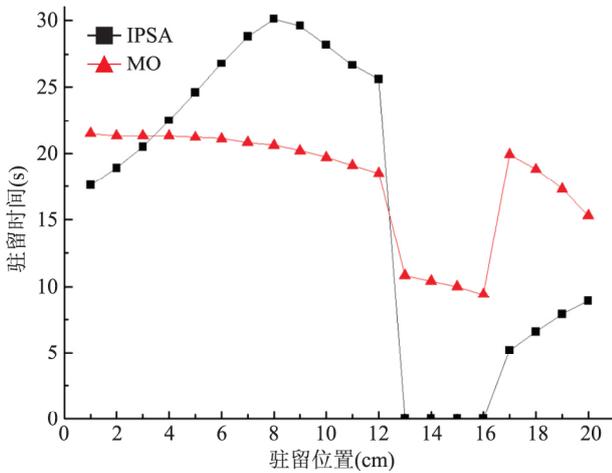


图 2 1 例 II B 宫颈癌的 IPSA 和 MO 治疗计划的驻留位置和驻留时间的对比

### 3 讨论

基于 CT/MR 影像引导下的三维腔内后装治疗能清晰地显示肿瘤和 OARs 的大小、形状和位置关系, 根据治疗计划的剂量体积直方图能精确地统计出靶区和 OARs 的剂量体积, 可明显降低肠道和膀胱的并发症发生率<sup>[5-8]</sup>。目前三维后装治疗计划主要采用基于 A 点剂量的 MO 方式, 但 MO 方式很大程度上依赖于物理师的经验和技巧, 要得到临床满意的治疗计划常常耗费大量时间且治疗计划不可重复。逆向优化在外照射放疗中已广泛使用, 实践证明其既提高靶区剂量的覆盖率、降低 OARs 照射剂量, 又缩短了治疗计划优化时间且计划重复性好, 但在后装治疗计划优化中使用较少。

该研究显示在 HRCTV 和 OARs 勾画不变的情况下, MO 正向计划与 IPSA 逆向计划相比: HRCTV 剂量体积参数  $D_{90}$ 、 $D_{100}$ 、 $V_{100}$  和 CI 以及乙状结肠的剂量体积参数  $D_{2 \text{ cm}^3}$  和  $D_{1 \text{ cm}^3}$  差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) , 但 IPSA 计划的乙状结肠  $D_{2 \text{ cm}^3}$  和  $D_{1 \text{ cm}^3}$  剂量略低; IPSA 计划的膀胱、直肠的  $D_{2 \text{ cm}^3}$ 、 $D_{1 \text{ cm}^3}$  照射剂量和照射时间分别降低了 9%、8%、14%、11% 和 7.3% ,

差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。Kannan et al<sup>[9]</sup> 对基于 CT 的三维腔内后装治疗进行 MO 和 IPSA 计划对比研究表明 IPSA 计划可提高靶区 HRCTV 的  $V_{100}$  和 CI, 而 OARs 剂量体积参数无显著性差异, 与本研究结果相似, 但可能该研究 IPSA 计划的目标函数限值更注重考虑靶区剂量。Hsu et al<sup>[10]</sup> 对前列腺癌的三维插值后装治疗进行了 IPSA 研究, 结果显示 IPSA 计划不仅提高了靶区 HRCTV 的覆盖指数  $V_{100}$  和 CI, 而且降低了膀胱、直肠的  $D_{2 \text{ cm}^3}$  剂量, 与本研究结果略有不同, 分析可能由于本研究中施源器仅为三管通道, 其驻留位置和驻留时间调节有限, 无法充分地发挥 IPSA 计划优势。因此, 对宫颈癌肿瘤体积大、宫旁组织侵犯多的患者, 采用腔内联合插值等通道较多的后装治疗时<sup>[11-12]</sup>, 可优化的空间较大, 建议采用 IPSA 方式设计治疗计划。

基于曼彻斯特系统 A 点的二维后装治疗在临床上使用多年, 积累了丰富的经验, 但低估了膀胱、直肠等 OARs 的真实受量, 结果易造成部分严重并发症的发生<sup>[13]</sup>。本研究开始于外照射 36 ~ 40 Gy 后, 与外照射开始之初相比肿瘤 HRCTV 体积明显缩小, 约为  $(20.38 \sim 42.0) \text{ cm}^3$ , 在此体积范围内 A 点剂量与 HRCTV 的  $D_{90}$  值呈正相关性, 但  $D_{90}$  值均略大于 A 点剂量, 表明曼彻斯特系统确立 A 点处方剂量概念有一定的合理性, 但略低估了肿瘤的实际受量。膀胱参考点剂量明显低于膀胱  $D_{2 \text{ cm}^3}$  剂量, 约为其 0.6 倍, 据此利用膀胱参考点剂量可粗略地估算出传统二维腔内放疗膀胱的真实受量; 膀胱参考点剂量与小肠  $D_{2 \text{ cm}^3}$  剂量呈正相关性, 提示可以通过控制膀胱体积来控制小肠最大受量; 直肠参考点剂量与其  $D_{2 \text{ cm}^3}$  剂量相近, 直肠参考点剂量与直肠、乙状结肠  $D_{2 \text{ cm}^3}$  均相关, 但与乙状结肠相关性更大, 可能与高剂量更容易落在乙状结肠而非直肠上有关, 因此用直肠参考点剂量评估治疗计划可能会引起乙状结肠超量, 导致肠道严重并发症的发生。

### 参考文献

[1] Jamema S V, Kirisits C, Mahantshetty U, et al. Comparison of DVH parameters and loading patterns of standard loading, manual and inverse optimization for intracavitary brachytherapy on a subset of tandem/ovoid cases [J]. Radiother Oncol, 2010, 97(3): 501-6.

[2] Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2009, 105(2): 103-4.

[3] Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group

- (II) : concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy , radiation physics , radiobiology [J]. *Radiother Oncol* 2006 ,78(1) : 67 - 77.
- [4] Baltas D , Kolotas C , Geramani K , et al. A conformal index ( COIN ) to evaluate implant quality and dose specification in brachytherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* ,1998 ,40( 2 ) : 515 - 24.
- [5] Fellner C , Pötter R , Knocke T H , et al. Comparison of radio-graphy- and computed tomography-based treatment planning in cervix cancer in brachytherapy with specific attention to some quality assurance aspects [J]. *Radiother Oncol* 2001 ,58( 1 ) : 53 - 62.
- [6] Charra-Brunaud C , Harter V , Delannes M , et al. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study [J]. *Radiother Oncol* ,2012 ,103( 3 ) : 305 - 13.
- [7] Pötter R , Georg P , Dimopoulos J C , et al. Clinical outcome of protocol based image( MRI ) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer [J]. *Radiother Oncol* ,2011 ,100( 1 ) : 116 - 23.
- [8] Hashim N , Jamalludin Z , Ung N M , et al. CT based 3-dimensional treatment planning of intracavitary brachytherapy for cancer of the cervix: comparison between dose-volume histograms and IC-RU point doses to the rectum and bladder [J]. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014 ,15( 13 ) : 5259 - 64.
- [9] Kannan R A , Gururajachar J M , Ponni A , et al. Comparison of manual and inverse optimisation techniques in high dose rate intracavitary brachytherapy of cervical cancer: a dosimetric study [J]. *Rep Pract Oncol Radiother* ,2015 ,20( 5 ) : 365 - 9.
- [10] Hsu I C , Lessard E , Weinberg V , et al. Comparison of inverse planning simulated annealing and geometrical optimization for prostate high-dose-rate brachytherapy [J]. *Brachytherapy* 2004 ,3( 3 ) : 147 - 52.
- [11] Dimopoulos J C , Kirisits C , Petric P , et al. The Vienna applicator for combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer: clinical feasibility and preliminary results [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* ,2006 ,66( 1 ) : 83 - 90.
- [12] Lindegaard J C , Madsen M L , Traberg A , et al. Individualised 3D printed vaginal template for MRI guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer [J]. *Radiother Oncol* ,2016 ,118( 1 ) : 173 - 5.
- [13] Clark B G , Souhami L , Roman T N , et al. Rectal complications in patients with carcinoma of the cervix treated with concomitant cisplatin and external beam irradiation with high dose rate brachytherapy: a dosimetric analysis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* , 1994 ,28( 5 ) : 1243 - 50.

## The dose and correlation analysis of two optimization methods in 3D intracavitary brachytherapy for cervical cancer

Zhou Jieping<sup>1,2</sup> , Wu Aidong<sup>2</sup> , Qian Liting<sup>2</sup> et al

(<sup>1</sup>National Synchrotron Radiation Laboratory , University of Science and Technology of China Hefei 230029;

<sup>2</sup>Dept of Radiotherapy , Anhui Provincial Cancer Hospital Hefei 230088)

**Abstract Objective** To compare dose distribution of two optimal methods in CT image-guided three-dimensional ( 3D ) intracavitary brachytherapy for cervical cancer , and provide some clinical suggestions for the reference point dose evaluation of traditional two-dimensional( 2D ) intracavitary brachytherapy. **Methods** The treatment plans of 30 patients treated with 3D intracavitary brachytherapy were analyzed retrospectively , whose original plans were produced by manual optimization ( MO ) . Inverse optimization simulated annealing ( IPSA ) plans were performed again with their high risk clinical target volume ( HRCTV ) and organs at risk ( OARs ) unchanged. Dosimetric parameters of HRCTV and OARs between the both plans were compared and the correlation analysis was conducted in the IPSA plans. **Results** There was no statistically significant difference in the dose parameters of HRCTV , such as  $D_{90}$  ,  $D_{100}$  ,  $V_{100}$  about both plans; but the doses of  $D_{2\text{ cm}^3}$  ,  $D_{1\text{ cm}^3}$  in the bladder and rectum were decreased significantly(  $P < 0.05$  ) , and treatment time was slightly shorten by IPSA plans(  $P < 0.05$  ) . Reference point dose of bladder was significantly lower than its  $D_{2\text{ cm}^3}$  in IPSA plan (  $P < 0.05$  ) , and was positively correlated with  $D_{2\text{ cm}^3}$  of the small intestine(  $P < 0.05$  ) . The  $D_{2\text{ cm}^3}$  of sigmoid colon and rectum were both correlated with rectum point dose , but sigmoid colon was more correlated(  $P < 0.05$  ) . **Conclusion** The IPSA plans can provide the similar target coverage as MO plans , but reduce the maximum dose of bladder and rectum. The reference point dose evaluation of bladder will underestimate the true dose of the bladder. The reference point dose evaluation of rectum may lead to the excess dose of the sigmoid colon.

**Key words** cervical neoplasms/three-dimensional intracavitary brachytherapy; manual optimization; inverse optimization simulated annealing; the reference point dose