

早期子宫颈癌术后不同放疗方式的剂量学比较及临床观察

陈 玥¹, 杨文杰², 王永生¹, 向 莉^{1,3△}

1. 四川大学华西医院 肿瘤中心(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 循证医学中心(成都 610041);

3. 西南医科大学附属医院 肿瘤科(泸州 646000)

【摘要】 目的 分析早期子宫颈癌术后采用盆腔四野盒式照射(FFBT)及调强放疗(IMRT)的剂量学差异,并比较临床疗效和毒性反应。**方法** 将 63 例 I b~II a 期子宫颈癌术后患者随机分为两组。31 例患者接受四野盒式放疗(FFBT),32 例患者接受调强放疗(IMRT)。盆腔放疗总剂量:48~50 Gy/24~25 F/5 W,同期接受顺铂每周 40 mg/m²(4~6 周期)化疗。比较两组患者的剂量学以及 3 年局控率、总生存率及毒性反应。**结果** IMRT 计划中计划靶区体积(PTV)的靶区适形指数(CI)和均匀指数(HI)均优于 FFBT($P<0.05$),IMRT 组患者小肠、膀胱及直肠 V40(40 Gy 剂量照射时危及器官的体积百分比)较 FFBT 组低($P<0.05$)。3 年总生存率 IMRT 和 FFBT 分别为 92.5%和 88.4%,3 年局部控制率 IMRT 和 FFBT 分别为 95.6%和 92.1%,差异均无统计学意义。IMRT 组不良反应如胃肠道反应、骨髓抑制、晚期直肠反应和膀胱反应的发生率低于 FFBT 组,两组差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 早期子宫颈癌术后采用 IMRT 的生存率和局控率与 FFBT 相当,但有保护危及器官、降低毒性反应发生率的优势,可提高患者生存质量。推荐 IMRT 为此类患者术后放疗方式。

【关键词】 放疗 子宫颈癌 疗效 毒性

子宫颈癌已经成为全世界第二大威胁女性生命的恶性肿瘤^[1],其发病率在我国逐年升高^[2]。手术或根治性放疗成为早期子宫颈癌的标准治疗手段,两种方式的总生存率和无疾病生存率近似,基于毒性发生率不同,对于早期子宫颈癌患者仍推荐手术治疗^[3]。影响早期子宫颈癌术后的预后因素包括宫颈肿块最大径 >4 cm、脉管瘤栓、间质浸润深度超过 1/2 肌层、宫旁浸润、淋巴结转移、切缘阳性等,具有这些高危因素的患者都有术后放疗指征^[4]。子宫颈癌术后传统的盆腔四野盒式放疗(four fields box of types in radiotherapy,FFBT)已达到满意的疾病控制率,但由于其可能引起较大的盆腔正常组织损伤,因此怎样优化照射方式以达到在提高局部控制率的同时最大程度减轻放射损伤,已经成为目前亟待解决的问题^[5]。采用靶区适形指数(conformal index, CI)这一指标,会使危及器官(organ at risk, OAR)被治疗剂量曲线包绕的体积大为减小,减少正常组织的受照射剂量,降低放疗的不良反应。调强放疗(intensity modulated radiotherapy, IMRT)体现了较高的靶区适形度及靶区均匀指数(homogeneity index, HI),保证了靶区高剂量及周围正常组织的保护。本研究比较了 FFBT 及 IMRT 两种放疗模式在早期子宫颈癌术后的剂量学(CI、HI 等)以及临床疗效、不良反应方面的差异,现将结果报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本研究经西南医科大学附属医院医学伦理委员会批准(批准号 2010009)。选取 2010 年 9 月至 2013 年 1 月西南医科大学附属医院肿瘤科收治的 63 例国际妇产科联盟

(FIGO)分期为 I b~II a 期子宫颈癌术后患者作为研究对象。所有患者均行广泛子宫切除+盆腔淋巴结清扫术。年龄 18~75 岁,卡式评分(Karnofsky Performance Status, KPS) >80 分,无放疗禁忌证,大、小便情况基本正常。至少满足以下一个预后不良因素:①脉管瘤栓,②淋巴结转移,③切缘阳性,④侵犯深肌层,⑤宫颈肿块最大径 >4 cm,⑥宫旁受侵。将患者随机分为两组,FFBT 组 31 例患者,IMRT 组 32 例患者。两组患者病理类型、子宫颈癌分期、年龄等一般资料比较差异无统计学意义,见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	IMRT 组($n=32$)/FFBT 组($n=31$) 例数(%)	χ^2	P
病理分型		0.479	0.787
鳞癌	27(84.4)		
腺癌	4(12.5)		
腺鳞癌	1(3.1)		
FIGO 分期		0.384	0.535
I b	13(40.6)		
II a	19(59.4)		
同期化疗		0.400	0.527
接受	17(53.1)		
未接受	15(46.9)		
肿块最大径		0.156	0.693
≥ 4 cm	15(46.9)		
< 4 cm	17(53.1)		
脉管瘤栓	16(50.0)	0.421	0.521
淋巴结转移	16(50.0)	0.148	0.701
深肌层受侵	23(71.9)	0.891	0.345
切缘阳性	3(9.4)	0.262	0.609
宫旁受侵	2(6.3)	0.669	0.413

1.2 治疗方案

放疗设备为 ELEKTA precise 加速器,采用 6MV-X 线放疗计划系统 Pinnacle 8.0(Philips)。

1.2.1 模拟定位 定位前 2 h,排空直肠,口服 20 mL 泛影葡胺(以 800 mL 水稀释),膀胱充盈。患者采取仰卧位,热

△ 通信作者, E-mail: 156810968@qq.com

塑体膜固定, 静脉增强造影, 使用 General Electric 4 排 CT 模拟定位机扫描, 扫描时阴道内安放标记物以标记阴道残端位置。范围从 L1 椎体到闭孔下缘 2 cm, 层厚 0.5 cm, 传输图像至计划系统。

1.2.2 靶区及危及器官界定标准 根据国际辐射单位和剂量委员会(ICRU)第 50 号和 62 号报告原则, 确定靶区及危及器官体积和范围^[6]。

1.2.3 放疗计划及同期化疗方案 FFBT 为四野盒式照射, 分别设定机架为 0°、90°、180°和 270°, 射野形状为矩形, 各射野等权重给予中心点剂量 48 Gy。IMRT 为逆向设计静态调强方式, 处方剂量要求 95% 计划靶区体积 (PTV) 48~50 Gy。对术后病理阴道切缘阴性者后装放疗 2 次, 黏膜表面剂量 6 Gy/次, 若切缘阳性者行后装放疗 3~4 次, 黏膜表面或黏膜下 0.5 cm, 照射剂量 6 Gy/次。评估靶区的最大剂量 (maximum dose, D_{max})、最小剂量 (minimum dose, D_{min}) 和平均剂量 (mean dose, D_{mean}), 靶区适形指数 (CI), 靶区均匀指数 (HI)。计算危及器官 10 Gy、20 Gy、30 Gy、40 Gy、50 Gy 剂量照射的体积百分比 (V10、V20、V30、V40、V50)。OAR 剂量限值为膀胱 $D_{40} \leq 45$ Gy, 直肠 $D_{40} \leq 45$ Gy, 小肠 $D_{40} \leq 35$ Gy, 股骨头 $D_5 \leq 50$ Gy。有高危因素 (肿瘤直径、宫颈间质浸润深度、肿瘤分化、有无淋巴管间隙浸润、切缘阴/阳性、有无宫旁受累、阴道断段是否受累、是否淋巴结受累) 的患者放疗同期接受以顺铂 (每周 40 mg/m², 4~6 周期) 为基础的增敏化疗。

1.2.4 远期疗效及毒性评价标准 放化疗结束后 3 月复查 MRI; 前 1~2 年每 3 月进行一次复查, 第 3 年起每 6 月进行一次复查, 复查内容包括盆腔 CT 或 MRI、妇科检查、阴道残端刷片、胸部 X 线、腹部 B 超、骨扫描等。远期疗效包括 3 年总生存率及 3 年局部控制率。根据药物毒性标准 (CTCAE) 版本 4.0 评估放疗期间的急性不良反应。根据放射治疗肿瘤组 (RTOG)/欧洲组织研究与治疗癌症 (EORTC) 晚期放射损伤标准评估晚期毒性等不良反应。急性不良反应分为 0~5 级, 晚期毒性反应分为 0~4 级。

1.3 统计学方法

符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用方差分析; 不符合正态分布的计量资料以中位数 (四分位间距) 表示, 组间比较采用非参数检验; 对于计数资料, 采用 χ^2 检验; 生存分析采用 Kaplan-Meier 法, 并绘制生存曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 剂量学及危及器官比较

IMRT 组有 3 例患者后装剂量为 24 Gy/4 次, 29 例后装剂量为 12 Gy/2 次; FFBT 组有 2 例患者后装剂量为 24 Gy/4 次, 29 例后装剂量为 12 Gy/2 次, 差异无统计学意义。

由表 2 可见, IMRT 组 PTV 的 D_{max} 、 D_{mean} 高于 FFBT 组, D_{min} 低于 FFBT 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。IMRT 组 CI (0.800 ± 0.001) 高于 FFBT 组 (0.520 ± 0.085); IMRT 组 HI

(1.080 ± 0.020) 低于 FFBT 组 (1.290 ± 0.004), 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。不同计划中 OAR 剂量结果显示: 膀胱受照射 V10、V20, 小肠受照射 V10、V20、V30, 直肠受照射 V10、V20, 双侧股骨头受照射 V10、V20, 在 FFBT 和 IMRT 计划比较差异无统计学意义。FFBT 组双侧股骨头 V40 均高于 IMRT 组, 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对于降低膀胱 V40, IMRT 组更有优势 ($P < 0.05$)。在 IMRT 组中, 直肠 V30、V40 均低于 FFBT 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。接受 IMRT 放疗患者小肠 V40 减少, 与 FFBT 组相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 两种照射方式对靶区及危及器官剂量分析

参数	IMRT (n=32)	FFBT (n=31)	P
PTV D_{max} /cGy	5 516.6 ± 124.6	5 060.4 ± 93.8	0.03
PTV D_{min} /cGy	4 040.4 ± 204.6	4 339.1 ± 121.5	0.04
PTV D_{mean} /cGy	5 145.0 ± 65.8	4 890.4 ± 60.5	0.04
直肠/%			
V10	98.21 ± 2.34	98.56 ± 2.82	0.53
V20	93.12 ± 2.68	97.55 ± 2.39	0.23
V30	80.02 ± 19.20	93.19 ± 5.23	0.00
V40	51.52 ± 6.16	65.32 ± 9.26	0.04
膀胱/%			
V10	100.00 ± 0.00	100.00 ± 0.00	—
V20	100.00 ± 0.00	98.32 ± 2.17	0.53
V30	100.00 ± 0.00	91.21 ± 5.11	0.02
V40	59.34 ± 11.21	81.23 ± 13.87	0.01
小肠/%			
V10	70.09 ± 9.35	73.23 ± 10.66	0.83
V20	58.09 ± 5.46	60.66 ± 6.12	0.67
V30	35.09 ± 3.30	41.23 ± 2.96	0.35
V40	12.09 ± 2.54	21.52 ± 3.71	0.04
左股骨头/%			
V10	96.21 ± 2.94	97.12 ± 4.35	0.06
V20	81.55 ± 11.22	89.19 ± 7.37	0.22
V30	23.66 ± 21.22	13.26 ± 10.08	0.00
V40	0.98 (0~3.12)	4.68 (0.21~8.56)	0.00
右股骨头/%			
V10	97.60 (89.90~100.00)	95.80 (93.20~100.00)	0.28
V20	80.51 ± 12.44	86.22 ± 8.41	0.31
V30	21.32 ± 19.32	15.72 ± 11.26	0.01
V40	0.86 (0~2.96)	3.99 (0.21~6.90)	0.00

2.2 临床疗效及不良反应

两组患者均随访至 2015 年 1 月。IMRT 组中位年龄为 47 (32~71) 岁, 中位随访时间为 39.5 (24~52) 月; FFBT 组中位年龄为 45 (29~68) 岁, 中位随访时间为 38 (23~51) 月。FFBT 组 14 例和 IMRT 组 17 例患者接受同期化疗。IMRT 组 2 例患者和 FFBT 组 3 例患者出现原照射部位野内复发。IMRT 组和 FFBT 组 3 年总生存率分别为 92.5% 和 88.4%, 3 年局部控制率分别为 95.6% 和 92.1%, 两组比较差异均无统计学意义。见图 1、图 2。

不良反应结果见表 3。两组患者在胃肠道、皮肤及直肠膀胱反应等毒性方面均未观察到 3 级及以上毒性反应。无患者出现 4 级骨髓抑制。FFBT 组胃肠道反应 ($P = 0.024$), 骨髓抑制 ($P = 0.006$), 腹痛、腹泻 ($P = 0.018$), 尿频、尿痛 ($P = 0.035$), 晚期直肠反应 ($P = 0.036$) 和晚期膀胱反应

($P=0.036$)的发生率均高于 IMRT 组。皮肤反应和下肢水肿的发生率两组差异均无统计学意义。

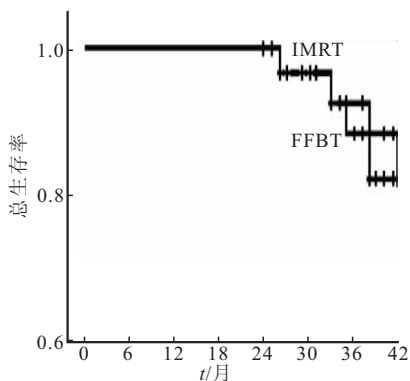


图1 两组患者3年总生存率比较

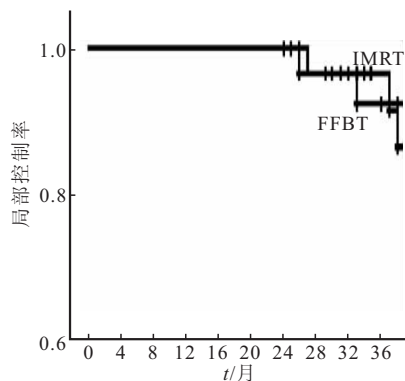


图2 两组患者3年局部控制率比较

表3 两组患者急性及晚期不良反应比较

症状	分级	IMRT组 (n=32)/ 例数(%)	FFRT组 (n=31)/ 例数(%)	χ^2	P
胃肠道反应	0	11(34.4)	3(9.7)	7.43	0.024
	1	20(62.5)	23(74.2)		
	2	1(3.1)	5(16.1)		
骨髓抑制	0	6(18.8)	2(6.4)	12.57	0.006
	1	18(56.2)	4(12.9)		
	2	4(12.5)	17(54.8)		
	3	4(12.5)	8(25.9)		
腹泻、腹痛	0	12(37.5)	3(9.7)	8.053	0.018
	1	12(37.5)	12(38.7)		
	2	8(25.0)	16(51.6)		
尿频、尿痛	0	18(56.3)	11(35.5)	6.710	0.035
	1	14(43.7)	15(48.4)		
	2	0(0)	5(16.1)		
皮肤反应	0	17(53.1)	14(45.2)	0.417	0.812
	1	13(40.6)	15(48.4)		
	2	2(6.3)	2(6.4)		
下肢水肿	0	31(96.9)	29(93.5)	0.384	0.535
	1~2	1(3.1)	2(6.5)		
晚期直肠反应	0	27(84.4)	17(54.8)	6.630	0.036
	1	4(12.5)	10(32.3)		
	2	1(3.1)	4(12.9)		
晚期膀胱反应	0	31(96.9)	23(74.2)	6.671	0.036
	1	1(3.1)	7(22.6)		
	2	0(0)	1(3.2)		

3 讨论

术后放疗可将早期宫颈癌的死亡率和复发率减少一半^[7]。同期放化疗与单纯放疗相比能提高具有高危因素的早期宫颈癌术后患者的总生存率及局部控制率^[8]。但放疗的常见并发症(如放射性肠炎、膀胱炎)严重影响了患者的生活质量和放疗依从性,其发生率与照射剂量有关。小肠是控制胃肠道并发症发生的剂量限制关键器官。即使予以50 Gy放疗,仍有12.6%的患者可能出现严重并发症^[9]。宫颈癌术后导致的盆腔内解剖位置改变、肠道粘连限制了放疗剂量,肠道并发症也有所增加。直肠和膀胱由于在盆腔内位置相对固定,在传统全盆放疗时,几乎均受到处方剂量的照射,受影响最大。传统外照射定位不精准,而IMRT使得靶区与处方剂量区的三维适形精确度增加,周围OAR的照射体积减小,同时满足靶区高剂量杀瘤效应,也减少了对周围正常组织的损伤。已有研究显示出宫颈癌术后IMRT放疗的剂量学优势:IMRT可减少小肠、直肠、膀胱、骨髓的受照剂量^[10-11],并降低了急性及晚期胃肠道、放射性直肠、膀胱反应发生率^[12-13]。本研究剂量学数据显示IMRT靶区CI和HI均优于FFBT,可以在保证正常器官不超量的前提下尽量提高靶区剂量。IMRT组PTV D_{mean}高于FFBT组,但膀胱V40,直肠V30、V40及小肠V40却低于FFBT组。这为提高局控率和降低毒副反应提供了理论基础。

有报道发现小肠V40是放射性肠炎的重要预测因子^[14]。在本研究中,IMRT组靶区CI更好,使小肠V40较FFBT组降低,从而在治疗和随访过程中,观察到IMRT组放射性肠炎的发生率低于FFBT组。孙帅等^[15]报道了宫颈癌术后患者采用盆腔FFBT,晚期1~2级直肠和膀胱反应发生率为22.8%和20.1%,明显高于IMRT发生率(17.4%和2.6%);在3~4级晚期损伤的比较中,IMRT同样具有优势。另有报道FFBT下肢水肿发生率为7%,高于IMRT的2.6%^[12,15]。在本研究中,IMRT组晚期2级直肠反应发生率为3.1%,而FFBT组为12.9%($P<0.05$);IMRT组无人发生急性2级膀胱反应,而FFBT组为16.1%($P<0.05$),同时IMRT组也无人发生晚期2级膀胱反应,而FFBT组为3.2%($P<0.05$);IMRT组在骨髓抑制2级、3级发生率上均小于FFBT($P<0.05$);同时还观察到IMRT组下肢水肿发生率(3.1%)低于FFBT组(6.5%),以及皮肤反应发生率IMRT组(46.9%)低于FFBT组(54.8%),但两组差异无统计学意义,可能与病例数不足有关。

本研究中IMRT组患者的3年总生存率和局部控制率均高于FFBT组,但差异无统计学意义,可能与病例数不足且观察时间不够长有关。

本研究中IMRT组2例患者和FFBT组3例患者出现原照射部位野内复发,主要位于照射野边缘区域的阴道残端、阴道直肠周围及盆腔淋巴结区域,术中镜下残留病灶放疗剂量不足、摆位误差及直肠、膀胱充盈度不同导致内部器官运动等因素是引起复发的可能原因。可以考虑手术过程

中对可疑存在的微小残留病灶,采用银夹标记以便术后放疗作为高危区补量;还可以通过图像引导放疗减少摆位误差,尽量保持直肠和膀胱相似的充盈状态,限制肠道、膀胱等器官运动,从而最大程度地减少脱靶。

综上,早期子宫颈癌患者采用术后 IMRT 放疗方式,生存率和局控率上与传统 FFBT 相当,但可以精确放疗靶区,有效保护 OAR,降低急性和晚期毒性反应发生概率,改善患者生活质量。推荐早期子宫颈癌术后患者采用 IMRT 方式放疗。

参 考 文 献

[1] JEMAL A, SIMARD EP, DORELL C, *et al.* Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst.* 2013, 105(3): 175-201.

[2] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2016, 66(2): 115-132.

[3] BAALBERGEN A, VEENSTRA Y, STALPERS L. Primary surgery versus primary radiotherapy with or without chemotherapy for early adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013, 1: CD006248.

[4] ROTMAN M, SEDLIS A, PIEDMONTE MR, *et al.* A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage I B cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006, 65(1): 169-176.

[5] CHEN SW, LIANG JA, YANG SN, *et al.* Postoperative radiotherapy for patients with invasive cervical cancer following treatment with simple hysterectomy. *Jpn J Clin Oncol.* 2003, 33(9): 477-481.

[6] International Commission on Radiation Units and

Measurements. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (Report 50&62). ICRU, 1993.

[7] DÁVILA FAJARDO R, VAN OS R, BUIST MR, *et al.* Post-operative radiotherapy in patients with early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2014, 134(1): 52-59.

[8] 王 娜, 杨健之, 徐惠群. 3 种不同新辅助治疗方式在 II a2 期和 I b2 期宫颈癌患者中的临床效果. *重庆医学.* 2015, 44(2): 247-248.

[9] CHOPRA S, DORA T, CHINNACHAMY AN, *et al.* Predictors of grade 3 or higher late bowel toxicity in patients undergoing pelvic radiation for cervical cancer: results from a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014, 88(3): 630-635.

[10] 蒋 军, 张利文, 廖 珊, 等. 宫颈癌术后三维适形放疗和共面等分设野调强放疗计划的对比分析. *南方医科大学学报.* 2012, 32(8): 1201-1205.

[11] 杨 波, 孙小扬, 庞皓文, 等. 宫颈癌术后 4 种放疗方式的剂量学比较. *肿瘤学杂志.* 2013, 19(11): 881-883.

[12] 孙 帅, 张福泉, 胡 克, 等. 宫颈癌术后调强放疗同期化疗临床分析. *中华放射肿瘤学杂志.* 2013, 22(1): 13-16.

[13] 封江平. 调强放射治疗宫颈癌 36 例临床分析. *重庆医学.* 2013, 42(24): 2902-2904.

[14] CHEN Z, ZHU L, ZHANG B, *et al.* Dose-volume histogram predictors of chronic gastrointestinal complications after radical hysterectomy and postoperative intensity modulated radiotherapy for early stage cervical cancer. *BMC Cancer.* 2014, 14: 789.

[15] 孙 帅, 张福泉, 刘 颖, 等. 114 例宫颈癌术后放疗的临床分析. *中华放射肿瘤学杂志.* 2009, 18(4): 299-302.

(2018-06-08 收稿, 2018-09-25 修回)

编辑 余琳