

宫颈癌术后放疗保留卵巢功能的剂量评估

白乘源¹, 单国平², 程晓龙², 吕晓娟³, 李新霞¹

(1. 南华大学核科学技术学院, 湖南省衡阳市 421001; 2. 中国科学院大学附属肿瘤医院放射物理室, 浙江省杭州市 310022; 3. 中国科学院大学附属肿瘤医院妇瘤放疗科, 浙江省杭州市 310022)

[关键词] 宫颈癌; 放射治疗技术; 卵巢功能; 剂量评估

[摘要] **目的** 比较静态调强放疗技术(IMRT)和容积旋转调强放疗技术(VMAT)对于宫颈癌患者治疗中保护卵巢功能的能力。**方法** 选取17例进行宫颈癌术后放疗治疗且需要保留卵巢功能的年轻患者作为研究对象。在原有计划靶区体积(PTV)的基础上,分别设计和执行卵巢保护的IMRT和VMAT。记录两种技术组患者的PTV、卵巢、膀胱、肠袋、脊髓、股骨头、直肠的剂量参数并进行分析。比较IMRT与VMAT在保护卵巢功能的宫颈癌放疗计划中的差异性。**结果** IMRT卵巢的最大剂量(D_{max})和平均剂量(D_{mean})显著低于VMAT;IMRT靶区的最小剂量(D_{min})高于VMAT($P<0.05$);IMRT脊髓 D_{max} 、 D_{mean} 以及膀胱接受40 Gy照射的体积百分比(V_{40})均低于VMAT($P<0.05$)。IMRT在保护卵巢功能方面优于VMAT。接受IMRT 17例患者中,11例患者成功保留卵巢功能。**结论** 剂量参数分析结果表明,患者在接受宫颈癌放疗治疗时,IMRT技术在保留卵巢功能方面具有更显著优势。

[中图分类号] R737.33

[文献标识码] A

Dose assessment of preserving ovarian function by radiotherapy after cervical cancer surgery

BAI Chengyuan¹, SHAN Guoping², CHENG Xiaolong², LYU Xiaojuan³, LI Xinxia¹

(1. School of Nuclear Science and Technology, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Department of Radiation Physics, Chinese Academy of Sciences Affiliated Cancer Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310022, China; 3. Department of Gynecological Radion Oncology, Chinese Academy of Sciences Affiliated Cancer Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310022, China)

[KEY WORDS] cervical cancer; radiotherapy; ovarian function; dose assessment

[ABSTRACT] **Aim** To compare the ability of static intensity-modulated radiotherapy technique (IMRT) and volumetric modulate arc therapy (VMAT) to preserve ovarian function in the treatment of patients with cervical cancer.

Methods Seventeen young patients who underwent postoperative radiotherapy for cervical cancer and required preservation of ovarian function were selected for the study. Based on the original planned target volume (PTV), the IMRT and VMAT plans for ovarian protection were designed and performed separately. The dose parameters of the PTV, ovary, bladder, bowel pouch, spinal cord, femoral head and rectum were recorded and analyzed for patients in each group of the plan. The differences between the IMRT and the VMAT in radiotherapy plans for cervical cancer with protection of ovarian function are compared.

Results The maximum dose (D_{max}) and mean dose (D_{mean}) to the ovaries were significantly lower for the IMRT technique than for the VMAT technique; the minimum dose (D_{min}) to the target area was higher for the IMRT technique than for the VMAT technique ($P<0.05$); the spinal cord D_{max} , D_{mean} and the percentage of volume of the bladder irradiated with 40 Gy (V_{40}), were all lower for IMRT than for VMAT ($P<0.05$). IMRT was superior to VMAT in protecting ovarian function. In 17 patients treated with the IMRT technique, ovarian function was successfully preserved in 11 patients.

Conclusion The results of the dose parameter analysis suggest that the IMRT technique is more significantly advantageous in preserving ovarian function when patients are recommended for radiotherapy for cervical cancer in this study.

[收稿日期] 2020-11-03

[修回日期] 2021-05-10

[基金项目] 国家自然科学基金项目(11775108);浙江省医药卫生科技计划(2020ZH016)

[作者简介] 白乘源,硕士研究生,研究方向为放射医学物理,E-mail 为 1010479364@qq.com。通信作者李新霞,博士研究生导师,教授,研究方向为核技术及应用,E-mail 为 li_xx@usc.edu.cn。

宫颈癌是女性恶性肿瘤发病率第 2 位的肿瘤,其发病率呈上升趋势,其中,40% 的患者处于育龄期,因此保护卵巢功能是保持生育能力的一个重要因素^[1]。现有的放疗技术仅放疗剂量和放疗方式可控,由于卵巢对于放射治疗敏感,为了保护卵巢功能,选择最佳的放疗技术对于制定和调整治疗方案具有重要的临床意义^[2-3]。静态调强放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)和容积旋转调强放射治疗(volume modulated arc therapy, VMAT)是目前使用较为普遍的两种放疗技术。

本文基于 Raystation 计划系统,比较 IMRT 技术与 VMAT 技术下靶区以及危及器官的剂量学参数,总结两种放疗技术在卵巢功能保护方面的差异,为宫颈癌放疗中保护卵巢的技术选择和计划设计提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2015—2019 年中国科学院大学附属肿瘤医院进行宫颈癌放射治疗患者 17 例,所有患者放疗前均行宫颈癌根治术及卵巢移位术,年龄 25~42 岁,平均(36.5±4.88)岁。17 例均为鳞癌,按照国际妇产科协会 2009 年手术病理分期标准^[4]: I B 期 11 例, II A 期 5 例, II B 期 1 例。放疗前,所有患者均接受卵巢激素水平检测,卵巢功能正常。

1.2 模拟定位

患者均采用仰卧位,在 CT 扫描前制作腹盆腔体位固定膜,并在扫描前 1 h 排空膀胱后饮用 500 mL 矿泉水,憋尿保证膀胱充盈。定位模拟使用的是 Philips Brilliance 16 排大孔径 CT 模拟机,扫描厚度为 5 mm,范围从第 2 腰椎上缘到坐骨结节下缘下 5 cm。CT 图像经局域网以医学数字成像和通信格式传输至三维治疗计划系统工作站上^[5]。

1.3 靶区和危及器官勾画

临床医生在 Raystation 工作站内勾画宫颈癌肿瘤靶区,根据美国放射治疗肿瘤学组宫颈癌术后盆腔临床靶体积(clinical target volume, CTV)勾画指南^[6]:CTV 应包括髂总、髂内和髂外淋巴结区域,以及阴道上部 3.0 cm 处和阴道侧旁的软组织。计划靶区(planning target volume, PTV)由 CTV 外扩 0.8 cm,且由临床医生进行二次修正后生成。勾画危及器官包括直肠、膀胱、肠袋、骨髓(包括第 4、5 腰椎

椎体、骶骨及髌骨全部)、脊髓、卵巢及双侧股骨头^[7-9]。

1.4 IMRT 和 VMAT 计划的设计

为保留卵巢功能,IMRT 采用 6 MV 的 X 线照射,等中心 7 野共面,具体角度将根据卵巢和 PTV 的位置决定,设置原则是在射束方向内卵巢不在视野范围内,共计 70 个子野^[9];VMAT 技术采用 6 MV 的 X 线照射,三段双弧,具体角度在射束方向视图(beam eye view, BEV)内卵巢与射野重叠最少,间隔为 4°^[9]。所有的治疗计划剂量学限值:以 PTV 为参考体积,要求 95% 的 PTV 达到处方剂量,99% 的 CTV 达到处方剂量;脊髓的最大剂量<4 000 cGy,膀胱、直肠和肠袋的 D_{2cc} (2 cm^3 组织受到的最低照射剂量)<5 000 cGy,股骨头的平均剂量<2 400 cGy,卵巢最大剂量<600 cGy,卵巢的平均剂量<600 cGy。

1.5 剂量学指标的评估

在 Raystation 系统中,根据等剂量曲线及剂量体积直方图(dose volume histogram, DVH)来针对 IMRT 和 VMAT 治疗计划进行评估和剂量学比较。比较评估以下剂量数据:PTV 的最大剂量(D_{max})、最小剂量(D_{min})、平均剂量(D_{mean})、靶区覆盖指数(CI) [$CI = (V_{t,ref})^2 / (V_t \times V_{ref})$, $V_{t,ref}$ 为处方剂量覆盖的 PTV 体积, V_t 为 PTV 体积, V_{ref} 为处方剂量的全部体积]、靶区剂量均匀指数(HI) [$HI = 100 \times (D_2 - D_{98}) / D_p$, D_2 和 D_{98} 为 2% 和 98% 的 PTV 接受的最低剂量, D_p 为处方剂量^[10]]、卵巢的 D_{max} 和 D_{mean} 、脊髓的 D_{max} 、膀胱、直肠和肠袋体积接受 10、20、30 和 40 Gy 照射的百分比(V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30} 和 V_{40})以及 D_{2cc} 、肠袋 V_{45} 、骨髓 V_{10} 和 V_{20} 、左、右股骨头的 D_{mean} 。根据剂量学评估,IMRT 优于 VMAT,17 例患者均应用 IMRT 保护卵巢功能。

1.6 随访及卵巢功能检查

分别于放疗前、放疗结束后 3 个月及放疗结束后 1 年(17 例患者接受 IMRT 30 次,每周一至周五接受放疗,周六周日休息)测量血清促卵泡生成素(follicle-stimulating Hormone, FSH)、雌二醇(β -estradiol, E2)水平。测定时间为月经周期后第 3 日的上午 7 时左右采静脉血 5 mL,检查方法采用化学发光免疫测定法。出现更年期症状时复查 FSH 及 E2。卵巢功能正常标准:无围绝经期症状(如潮热、盗汗、失眠等)、血清促卵泡生成素 $\leq 40\text{ IU/L}$ 、雌二醇 $>20\text{ pmol/L}$ 。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 22.0 进行统计分析处理,结果以 $\bar{x} \pm s$

表示,两组间比较采用配对样本 t 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 PTV 剂量参数比较

IMRT 计划靶区的 D_{min} 高于 VMAT ($P<0.05$),

而 D_{max} 低于 VMAT ($P<0.05$; 表 1)。两种技术间 D_{mean} 、HI、CI 差异无显著性 ($P>0.05$)。

2.2 危及器官的剂量参数比较

IMRT 卵巢的 D_{mean} 、脊髓的 D_{max} 、 D_{mean} 、直肠 V_{10} 与 V_{40} 低于 VMAT ($P<0.05$), 而 IMRT 的肠袋 V_{20} 高于 VMAT ($P<0.05$; 表 2)。

表 1 PTV 剂量参数比较

技术	D_{max}/Gy	D_{mean}/Gy	D_{min}/Gy	HI	CI
VMAT	50.26±1.95	46.76±0.82	34.51±7.40	0.093±0.046	0.874±0.073
IMRT	49.34±0.65 ^a	46.52±0.38	40.00±2.14 ^a	0.083±0.016	0.895±0.034

注:a 为 $P<0.05$, 与 VMAT 比较。

表 2 危及器官的 OAR 剂量参数比较

器官	剂量学参数	VMAT	IMRT
卵巢	D_{max}/Gy	4.11±0.93	3.59±0.99 ^a
	D_{mean}/Gy	2.52±0.81	2.22±0.71 ^a
直肠	D_{2cc}/Gy	47.22±0.97	46.94±0.60
	$V_{10}/\%$	98.86±1.48	96.86±2.95 ^a
	$V_{20}/\%$	96.58±3.56	95.71±3.77
	$V_{30}/\%$	93.29±5.58	92.46±4.58
	$V_{40}/\%$	76.96±10.39	69.39±10.51 ^a
膀胱	D_{2cc}/Gy	47.50±0.94	47.56±0.71
	$V_{10}/\%$	100	100
	$V_{20}/\%$	99.99±0.01	99.94±0.23
	$V_{30}/\%$	93.54±5.42	92.51±6.49
	$V_{40}/\%$	63.16±11.93	56.94±10.21 ^a
肠袋	D_{2cc}/Gy	47.31±0.90	47.28±0.77
	$V_{10}/\%$	75.01±10.09	75.57±9.91
	$V_{20}/\%$	61.23±8.74	63.24±7.66 ^a
	$V_{30}/\%$	50.03±6.89	49.05±8.84
	$V_{40}/\%$	32.02±12.37	29.13±8.83
骨髓	$V_{45}/\%$	14.46±6.62	13.05±4.17
	$V_{10}/\%$	80.43±5.66	79.29±5.15
	$V_{20}/\%$	64.71±6.42	63.26±4.87
左股骨头	D_{mean}/Gy	11.23±2.94	11.46±2.77
右股骨头	D_{mean}/Gy	10.93±2.32	10.45±2.53
脊髓	D_{max}/Gy	38.65±2.03	37.67±1.91 ^a
	D_{mean}/Gy	30.02±6.49	27.54±6.40 ^a

注:a 为 $P<0.05$, 与 VMAT 技术比较。

2.3 17 例患者 IMRT 后卵巢功能激素结果

结果显示 IMRT 技术可更大程度保护患者卵巢功能,故 17 例患者均接受 IMRT 技术。放疗一年后有 11 例成功保留卵巢功能,见表 3。

表 3 17 例患者接受 IMRT 放疗前后卵巢功能激素水平

时间	E2/ (pmol/L)	FSH/ (IU/L)	卵巢功能正常/ [例/(%)]
放疗前	136.29±92.48	6.69±4.34	17(100.0)
放疗后 3 月	59.94±70.57	66.53±47.22	7(41.2)
放疗后 1 年	77.52±67.21	41.83±43.64	11(64.7)

3 讨 论

此次研究收集 17 例均为术后卵巢移位患者的实验数据,病例筛选排除了临床化疗等其他影响因素,在保证目标参数下,比较宫颈癌放疗时的卵巢功能保留的剂量。17 例完成放疗,且放疗结束一年后接受激素检查的患者中有 11 例数据显示卵巢功能得到保留。应用 IMRT 技术进行卵巢功能保护能够有效达到保护卵巢功能的目的,且放疗 3 月后与放疗一年后的激素水平相比可以发现,卵巢功能出现暂时下降后仍可恢复,因此建议将放疗一年后的时间作为卵巢功能能否保留的时间点。卵巢移位固定术已经比较成熟,能够保证卵巢血液供应,维持卵巢功能^[11-12],本文 17 例病例均经过宫颈癌手术以及术中进行卵巢移位术。本文 17 例患者分别采用 IMRT 技术以及 VMAT 技术制作放疗计划,分析比较了 PTV 的 D_{max} 、 D_{mean} 、 D_{min} 以及 HI 和 CI。结果显示,IMRT 技术和 VMAT 技术均可实现宫颈癌

放疗中卵巢保护的计划。但是对于 PTV 来说, IMRT 的 $D_{\min}$ 高于 VMAT, 而 D_{mean} 、HI、CI 差异无统计学意义。由于照射角度需要避开卵巢, IMRT 在计划的制作过程中可以更改铅门角度, 旋转小机头避开卵巢; VMAT 技术在照射过程中很难避开卵巢照射靶区, 因此靶区受照剂量不足。IMRT 技术能够提高最小剂量, 降低最大剂量, 减少靶区高剂量区域的出现, 保证靶区均匀性, 有更好的剂量学分布。

本研究发现, 与 VMAT 相比, IMRT 卵巢的 $D_{\max}$ 和 D_{mean} 更低。IMRT 直肠的 V_{10} 、 V_{40} 、膀胱的 V_{40} 以及脊髓的 D_{mean} 、 $D_{\max}$ 均低于 VMAT。在能够保证靶区剂量的同时, IMRT 技术能保证卵巢剂量在目标参数范围内, 这些结果与倪鏊等^[13]的结果相符。这是因为卵巢靠近靶区, VMAT 为了使靶区达到规定的体积剂量, 通过增加穿过卵巢的子野数目, 补偿靶区其他方向因保护危及器官而缺失的部分剂量, 因此卵巢以及其他危及器官上分布的剂量有所增加。上述对危及器官剂量分布的讨论, 可作为临床计划设计的预期参考。

本文虽从剂量学角度分析了 IMRT 与 VMAT 技术对于卵巢功能保护的差异, 但在分次治疗中, 目标区域的位置和轮廓有所不同, 危及器官的填充也会有所不同, 这些不确定因素将直接影响放射治疗的准确性^[14]。此外, 患者卵巢的原始状态、手术恢复的状态、或者同步进行的化疗等, 都对卵巢功能的恢复有影响^[15]。本研究样本量较小, 在未来将通过多中心合作丰富病例数据, 将年龄和同期化疗纳入未来的分析范围, 完善跟踪随访。

综上所述, 在宫颈癌放射治疗满足临床需求且保留卵巢功能的情况下, 建议采用 IMRT 技术进行放疗计划设计, 最大限度地保证 PTV 剂量分布均匀, 卵巢受照剂量降低, 从而保护卵巢功能。

[参考文献]

[1] 张谷裕, 朱逸慙, 刘崇东, 等. 局部晚期宫颈癌靶向治疗的现

状和未来[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(11): 1216-1220.

[2] 蔡晓立, 邓春雷, 王巍. 100 例宫颈癌患者术后复发影响因素分析[J]. 中南医学科学杂志, 2019, 47(1): 75-77.

[3] TURAN A T, KESKIN H L, DUNDAR B, et al. Ovarian transposition for stage Ib squamous cell cervical cancer - lack of effects on survival rates? [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(1): 133-137.

[4] TABBAA Z M, GONZALEZ J, SZNURKOWSKI J J, et al. Impact of the new FIGO 2009 staging classification for vulvar cancer on prognosis and stage distribution[J]. Gynecol Oncol, 2012, 127(1): 147-152.

[5] 蒋军, 李莉, 张利文, 等. 宫颈癌术后旋转拉弧适形和调强及三维适形放疗计划对比研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(8): 620-625.

[6] SMALL W, MELL L K, ANDERSON P, et al. Consensus guidelines for the delineation of the clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 71(2): 428-434.

[7] 张富利, 陈静, 陈建平, 等. 宫颈癌术后盆腔调强放疗计划方法的剂量学比较研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2010, 19(1): 37-39.

[8] 周晖, 林仲秋. 子宫颈癌治疗进展和争议问题[J]. 实用肿瘤杂志, 2016, 31(6): 494-496.

[9] 程晓龙, 吕晓娟, 刘吉平, 等. 子宫颈癌保留双侧卵巢功能的放疗方法研究[J]. 实用肿瘤杂志, 2019, 34(6): 540-549.

[10] 邵琰, 王昊, 陈华, 等. 适形指数和均匀性指数的临床应用[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2017, 37(9): 717-721.

[11] LI S, HU T, LV W, et al. Changes in prevalence and clinical characteristics of cervical cancer in the People's Republic of China: a study of 10012 cases from a nationwide working group[J]. Oncologist, 2013, 18(10): 1101-1107.

[12] PERRI T, BEN-BARUCH G, DAVIDSON T, et al. Use of titanium spiral tacks for long-term oophoropexy before pelvic irradiation [J]. Int J Gynecol Cancer, 2014, 24(6): 1133-1136.

[13] 倪鏊, 殷卓敏, 袁淑慧, 等. 妇科恶性肿瘤患者术后辅助不同方式放疗的对比研究[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(3): 168-174.

[14] 姜斐, 于浪, 孙显松, 等. 图像引导放射治疗在 653 例宫颈癌摆位误差的分析[J]. 中国医学装备, 2017, 14(1): 21-23, 24.

[15] 卜相冉, 王炯. 子宫颈癌筛查方法的研究进展[J]. 中南医学科学杂志, 2020(4): 337-341.

(此文编辑 蒋湘莲)