

生殖医学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001873

螺旋断层放疗在早期年轻宫颈癌患者保卵巢根治术后放疗中的剂量学研究

郭明芳,柳先锋,刘 俐,王 冬

(重庆大学附属肿瘤医院、重庆市肿瘤研究所、重庆市肿瘤医院妇瘤科,重庆 400030)

【摘要】目的:比较螺旋断层放疗(helical tomotherapy, TOMO)和调强放射治疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)在早期年轻宫颈癌患者保卵巢根治术后放疗中的剂量学特点。**方法:**共纳入宫颈癌保卵巢根治术的早期年轻患者 21 例,同一患者均分别采用 TOMO 和 IMRT 两种照射技术设计放疗计划,比较 2 种计划靶区剂量的适形度(conformity index, CI)和均匀性(homogeneity index, HI),靶区和危及器官(organs at risk, OARs)的剂量学分布以及机器跳数(monitor unit, MU)、治疗时间(delivery time, DT)。**结果:**采用 TOMO 放疗技术的肿瘤靶区 CI 为 0.894 ± 0.006 , HI 为 1.082 ± 0.006 , 均优于 IMRT(0.855 ± 0.008 , 1.106 ± 0.006) ($P=0.000$, $P=0.023$), 差异有统计学意义。对于卵巢的保护, TOMO 计划的 V5 仅有 17.20 ± 0.18 , 明显小于 IMRT 计划(38.92 ± 0.70), 差异有统计学意义($P=0.000$); Dmean(4.21 ± 0.03)也低于 IMRT 计划(4.82 ± 0.04)。对于其他正常器官, TOMO 同样具有剂量学优势,但是 TOMO 需要更多的治疗跳数($7\,729 \pm 42$),而 IMRT 的平均治疗跳数为($1\,974 \pm 23$), 差异有统计学意义($P=0.000$)。两者的治疗时间相当。**结论:**TOMO 技术能获得更好的靶区适形度和均匀性,对于卵巢及盆腔正常器官的保护更优,是早期年轻宫颈癌患者保卵巢根治术后放疗的最好选择。

【关键词】宫颈癌;螺旋断层放射治疗;调强放射治疗;剂量学

【中图分类号】R73

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-06-24

A dosimetric study of helical tomotherapy in radiotherapy after ovarian-conserving radical surgery for young patients with early-stage cervical cancer

Guo Mingfang, Liu Xianfeng, Liu Li, Wang Dong

(Department of Gynecologic Oncology, Chongqing University Cancer Hospital & Chongqing Cancer Institute & Chongqing Cancer Hospital)

【Abstract】Objective: To investigate the dosimetric characteristics of helical tomotherapy(TOMO) versus intensity-modulated radiotherapy(IMRT) in radiotherapy after ovarian-conserving radical surgery for young patients with early-stage cervical cancer. **Methods:** A total of 21 young patients with early-stage cervical cancer were enrolled, and each of them received radiotherapy with both TOMO and IMRT. The two methods were compared in terms of conformity index(CI) and homogeneity index(HI) of target volume, dose distribution in target volume and organs at risk(OARs), number of monitor units(MUs), and delivery time(DT). **Results:** TOMO had significantly better CI and HI of the target volume than IMRT (CI: 0.894 ± 0.006 vs. 0.855 ± 0.008 , $P=0.000$; HI: 1.082 ± 0.006 vs. 1.106 ± 0.006 , $P=0.023$). As for ovarian protection, TOMO had significantly lower V5 and Dmean than IMRT (V5: 17.20 ± 0.18 vs. 38.92 ± 0.70 , $P=0.000$; Dmean: 4.21 ± 0.03 vs. 4.82 ± 0.04). TOMO also had dosimetric advantages for the normal tissues, but TOMO needed a significantly higher number of MUs than IMRT ($7\,729 \pm 42$ vs. $1\,974 \pm 23$, $P=0.000$). These two methods had a similar DT. **Conclusion:** Compared with IMRT, TOMO can obtain better conformity and homogeneity of target volume and better protect the ovary and the pelvic cavity, and therefore, it is the best choice for radiotherapy after ovarian-conserving radical surgery for young patients with early-stage cervical cancer.

【Key words】 cervical cancer; helical tomotherapy; intensity-modulated radiotherapy; dosimetry

作者介绍:郭明芳, Email: guomingfang7604@aliyun.com,

研究方向:妇科恶性肿瘤的放射治疗。

通信作者:王 冬, Email: 3243700890@qq.com。

基金项目:重庆市肿瘤研究所/医院/癌症中心 2016 年度新技术新项目重点资助项目(编号:1209)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20181023.1437.006.html>
(2018-10-24)

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一,近年来发病人群趋于年轻化^[1],年轻患者占同期宫颈癌患者的 15%~20%^[2]。放疗为宫颈癌主要治疗手段之一,卵巢为放疗非常敏感器官,较低剂量照射即可引起卵巢功能损伤而导致年轻患者提早进入绝经期,生活质量严重下降^[3]。因此对于年轻宫颈癌患者治疗的焦点开始转为在保证疗效的前提下,保护患者卵巢功能,提高患者的生活质量。

早期年轻宫颈癌患者,手术的同时将卵巢移位悬吊,使其移出盆腔放疗野从而减少卵巢组织受量,可有效保护卵巢功能^[4]。术后保护卵巢的放疗技术也由最开始采用三维适形放疗(three dimensional conformal radiotherapy, 3DCRT)发展到调强适形放疗(intensity modulation radio therapy, IMRT)技术,现在螺旋断层放疗(helical tomotherapy, TOMO)技术越来越受青睐,它更小的散射污染对早期年轻宫颈癌患者保卵巢根治术后放疗方面有了更进一步的期望。已有较多文献报道 TOMO 在各种肿瘤剂量学的研究^[5-7],关于妇科肿瘤 TOMO 的文献也有少许报道^[8],而对于 TOMO 在早期年轻宫颈癌患者保卵巢根治术后放疗方面的研究鲜有报道。

本研究通过比较 TOMO 与 IMRT 2 种放疗技术在早期年轻宫颈癌患者保卵巢根治术后放疗中的剂量学差异,主要从物理剂量学的角度评估 2 种放疗技术各自的剂量学特点,为其能够更好地应用于临床提供剂量学参考。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选择 2016 年 7 月至 2017 年 7 月在重庆市肿瘤医院接受宫颈癌保卵巢根治术的早期年轻患者 21 例,病理诊断均为宫颈鳞癌,年龄 26~35 岁,中位年龄 31 岁;临床分期:Ⅰb1 期 10 例,Ⅰb2 期 5 例,Ⅱa1 期 6 例。所有患者均采用双手抱头仰卧位,热塑体膜固定,扫描前阴道标记,采用 Philips BrilianceTM16 排大孔径 CT 扫描定位,同时行静脉和口服造影剂双重造影。扫描范围从第 2 腰椎上缘至坐骨结节下 5 cm,扫描层厚 5 mm,扫描图像经局域网传输至 Varian Eclipse8.6 放疗计划设计系统。

1.2 靶区及危及器官勾画

根据国际辐射单位与测量委员会(ICRU)62 号报告,宫颈癌术后放疗临床靶区(clinical target volume, CTV)包括阴道残端、阴道旁软组织和盆腔淋巴引流区域(包括髂总及髂

内、外、闭孔及骶前淋巴引流区),上界达第 4~5 腰椎间,下界达闭孔下缘或以下水平,将 CTV 在三维方向上均匀外放 0.7 cm 获得计划靶体积(planning target volume, PTV),同时勾画危及器官(organs at risk, OARs),OARs 包括悬吊的双侧卵巢、肠袋、直肠、膀胱、双侧股骨头,其中卵巢为髂窝处银铁标记的整个卵巢,肠袋包括造影剂显示的肠管及其周围肠系膜组织,直肠上界为直肠乙状结肠交界处,下界为肛门,膀胱包括充盈状态下的全部膀胱。

1.3 放疗计划设计

21 例患者分别制定 TOMO 和 IMRT 2 种计划,均采用 6Mv-X 射线进行设计。TOMO 采用 360°螺旋照射,结合初始优化参数(射野宽度为 2.5 cm,调制因子 2.2~2.3,螺距 0.287)由 TomoHDTM2.1.2 逆向治疗计划系统计算并优化而来。IMRT 计划采用共面 9 野,机架角度根据靶区和危及器官(特别是卵巢)考虑分布和适当调整。处方剂量 95%PTV 45 Gy/25 次(1.8 Gy/次),OARs 剂量限制:卵巢 V5<50%,肠袋 V40<50%,直肠 V40<50%,膀胱 V40<50%,股骨头 V30<30%。

1.4 剂量评估

2 种治疗计划对靶区和 OARs 的评价参数如下:①靶区,比较两种放疗计划靶区的近似最大剂量(D_1)、近似最小剂量(D_{99})、平均剂量(D_{mean}),以及靶区适形指数(conformal index, CI)和均匀性指数(homogeneity index, HI), $CI = V_{t,ref}/V_t \times V_{t,ref}/V_{ret}$,其中 $V_{t,ref}$ V_{ret} 为参考等剂量线面包绕的靶区体积, V_{ret} 为参考等剂量线面包绕的所有区域的体积, V_t 为靶区体积。CI 取值在 0~1,越接近 1 说明靶区适形度越好。HI= D_5/D_{95} ,其中 D_5 和 D_{95} 分别为 5% 和 95% 靶区体积所受到的照射剂量。HI 越接近于 1,靶区剂量分布越均匀。②OARs,比较 2 种计划卵巢的 V_5 、 D_{mean} 以及肠袋、直肠、膀胱、股骨头的 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30} 和 V_{40} 。

1.5 机器跳数和治疗时间

机器跳数(monitor unit, MU)为执行治疗计划的机器跳数。治疗时间(delivery time, DT)为加速器上执行 MU 的时间(不包括摆位时间)。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计学分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2 组比较采用配对 t 检验进行分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 靶区剂量比较

TOMO 和 IMRT 2 种放疗计划对靶区的剂量分布均能够满足处方剂量要求。TOMO 计划的 HI、CI 较 IMRT 的更接近 1,均匀性和适形度均优于 IMRT 计划,差异有统计学意义($P=0.023$, $P=0.000$);而 D_{99} 较 IMRT 高, D_1 、 D_{mean} 较 IMRT 低,差异有统计学意义($P=0.004$, $P=0.000$, $P=0.024$)。见表 1。

表 1 靶区剂量参数对比 ($n=21, \bar{x} \pm s$)

组别	HI	CI	D ₉₉ (Gy)	D ₁ (Gy)	D _{mean} (Gy)
TOMO	1.082 ± 0.006	0.894 ± 0.006	44.80 ± 0.19	47.00 ± 0.14	46.12 ± 0.12
IMRT	1.106 ± 0.006	0.855 ± 0.008	44.04 ± 0.14	47.88 ± 0.12	46.65 ± 0.16
<i>t</i> 值	-2.453	4.811	3.252	-4.684	-2.437
<i>P</i> 值	0.023	0.000	0.004	0.000	0.024

表 2 危及器官剂量对比 ($n=21, \bar{x} \pm s$)

组别	卵巢		肠袋				直肠			
	V ₅ (%)	D _{mean} (Gy)	V ₁₀ (%)	V ₂₀ (%)	V ₃₀ (%)	V ₄₀ (%)	V ₁₀ (%)	V ₂₀ (%)	V ₃₀ (%)	V ₄₀ (%)
TOMO	17.20 ± 0.18	4.21 ± 0.03	82.56 ± 1.01	65.49 ± 1.35	31.88 ± 0.76	9.14 ± 0.59	97.21 ± 0.77	54.41 ± 1.26	38.05 ± 1.40	21.50 ± 0.83
IMRT	38.92 ± 0.70	4.82 ± 0.04	84.66 ± 1.03	69.23 ± 0.70	38.20 ± 0.95	18.34 ± 0.55	98.84 ± 0.36	96.08 ± 1.07	84.14 ± 1.51	47.14 ± 0.55
<i>t</i> 值	-137.711	-12.078	-1.809	-3.074	-5.450	-10.064	-1.893	-28.674	-19.190	-28.452
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.086	0.006	0.000	0.000	0.073	0.000	0.000	0.000

组别	膀胱				股骨头			
	V ₁₀ (%)	V ₂₀ (%)	V ₃₀ (%)	V ₄₀ (%)	V ₁₀ (%)	V ₂₀ (%)	V ₃₀ (%)	V ₄₀ (%)
TOMO	99.08 ± 0.29	68.14 ± 0.79	50.41 ± 0.61	41.57 ± 1.09	85.12 ± 0.53	20.00 ± 2.27	4.80 ± 0.43	0.33 ± 0.13
IMRT	99.52 ± 0.24	97.53 ± 0.92	77.43 ± 1.90	48.39 ± 0.45	98.15 ± 0.56	72.02 ± 1.79	17.93 ± 0.86	1.34 ± 0.37
<i>t</i> 值	-1.322	-24.720	-14.094	-6.408	-20.061	-15.578	-13.911	-2.799
<i>P</i> 值	0.201	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.011

2.2 OARs 剂量比较

2 种放疗计划均可满足所有 OARs 限量要求。对于卵巢的比较, TOMO 计划的 V₅ 仅有 17.20 ± 0.18, 明显小于 IMRT 计划, 差异有统计学意义 ($P=0.000$); TOMO 计划的 D_{mean} 也低于 IMRT 计划, 差异有统计学意义 ($P=0.000$)。而肠袋的比较中, 除了 V₁₀ 差异无统计学意义 ($P=0.086$), TOMO 计划的 V₂₀、V₃₀、V₄₀ 均比 IMRT 计划的低, 差异有统计学意义 ($P=0.006, P=0.000, P=0.000$)。直肠、膀胱的比较中, 同样的, 除了 V₁₀ 差异无统计学意义 ($P=0.073, P=0.201$), TOMO 计划的 V₂₀、V₃₀、V₄₀ 均比 IMRT 计划低, 差异有统计学意义 (均 $P=0.000$)。而股骨头的 V₁₀、V₂₀、V₃₀、V₄₀, TOMO 计划均低于 IMRT 计划, 差异有统计学意义 ($P=0.000, P=0.000, P=0.000, P=0.011$), 见表 2。

2.3 MU 和 DT 比较

IMRT 组的加速器 MU 为 1 974 ± 23, 约为 TOMO 组的 1/6 ($P=0.000$); 2 组的 DT 差异没有统计学意义 ($P=0.084$), 见表 3。

表 3 MU 和 DT 对比 ($n=21, \bar{x} \pm s$)

组别	MU	DT (min)
TOMO	7729 ± 42	7.93 ± 0.25
IMRT	1974 ± 23	8.12 ± 0.68
<i>t</i> 值	118.570	-1.202
<i>P</i> 值	0.000	0.236

3 讨 论

对于早期年轻宫颈鳞癌患者, 根治手术中行卵

巢保留及移位手术是安全的^[9], 而术后不少患者因病理危险因素, 需补充放疗。放疗后卵巢内分泌功能能否成功保留与多种因素相关, 如放疗时卵巢所受剂量、患者年龄、移位方式和位置、有无同期化疗等^[10], 而放疗时卵巢所受剂量为最直接影响卵巢内分泌功能的重要因素。因此要求术后放疗计划能最大限度降低卵巢的受照剂量。既往受放疗技术限制, 术后放疗为了降低卵巢的受照剂量, 常规只能采用前后对穿野遮挡卵巢的简单放疗技术, 这一技术对小肠、膀胱、直肠等周围正常器官的损伤非常大。也就是为了保护卵巢, 正常器官必然付出较大的损伤代价。随着 IMRT 的发展, 也被逐渐用于术后保护卵巢功能的放疗中, 但由于散射污染, 常常需要权衡卵巢受量与靶区范围及适形度, 在卵巢受量无法达到限量要求时, 为了尽量压低卵巢受量, 可能会做出靶区范围及适形度方面的让步, 而这对患者的病情控制存有隐患。近年来 TOMO 放疗技术的出现, 让早期年轻宫颈癌患者术后保留卵巢功能有了更高的期望。TOMO 由于改变了多叶准直器 (multi-leaf collimator, MLC) 的设计, 能产生强度分布更复杂的射野, 既可以确保靶区剂量的均匀性和适形度, 又可以在射线路径上避开需要保护的 OARs, 同时它的散射污染更小, 使 OARs 可以得到准确的避让^[11]。对于移位并悬吊的卵巢, 能够更好地兼顾靶区与卵巢受量, 做出靶区范围及适形度方面让步的可能性更小。而且每次的精确图像引导能够最大限

度减少摆位误差,更好保证计划的准确实施,实现精准治疗,对卵巢功能的保护又增加了一层确切的保障。

本研究结果显示,TOMO 和 IMRT 两种放疗计划对靶区的剂量分布均能够满足处方剂量要求。比较 PTV 各项参数,TOMO 计划的靶区近似最大剂量(D_1)和平均剂量(D_{mean})比 IMRT 低,靶区近似最小剂量(D_{99})比 IMRT 高,表明 TOMO 可以降低靶区的高剂量体积,同时尽可能地保证靶区接受的近似最小剂量接近处方剂量;TOMO 计划的 HI 和 CI 较 IMRT 计划,分别提高 2.2%和 4.6%,表明 TOMO 具有更好的均匀性和适形度。而对 OARs 的保护 TOMO 也有明显的优势。卵巢为并联器官,卵巢细胞放疗时受损多少直接与卵巢内分泌功能相关。Wallace 等^[12]研究发现,双侧卵巢移位后接受<5 Gy 剂量后约 64%患者卵巢功能可以保留。Chemaitilly 等^[13]报道称成人接受 4~6 Gy 会导致卵巢功能永久性丧失。本中心采用 $V_5<50\%$ 和 $D_{\text{mean}}<5$ Gy 作为卵巢的限量要求。本研究中卵巢的 V_5 ,TOMO 比 IMRT 降低了 55.81%,明显减少了受照 5 Gy 的卵巢体积,对 D_{mean} 也有所降低,在更大程度上能实现对卵巢内分泌功能的保护,降低卵巢发生早衰的概率。肠袋、直肠、膀胱、股骨头的放射耐受性与百分体积剂量相关。本研究中,TOMO 计划的肠袋、直肠、膀胱除了 V_{10} 差异无统计学意义, V_{20} 、 V_{30} 、 V_{40} 均比 IMRT 明显降低,而股骨头的 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30} 、 V_{40} 均比 IMRT 明显降低。TOMO 计划明显降低了肠袋、直肠、膀胱、股骨头的受照剂量,减少了发生急性放射性肠炎、放射性膀胱反应、放射性直肠反应以及放射性股骨头损伤等放射性损伤风险。

DT 的长短直接影响着患者治疗的舒适度,另外也会增加治疗中的不确定因素,如患者的器官移动、患者本身因不舒适而造成的移动等,增加分次内误差。本研究中,TOMO 和 IMRT 的 DT 均为 8 min 左右,差异没有统计学意义。而 MU 方面,TOMO 明显多于 IMRT,这与 Tsai^[14]及潘林飞^[15]等报道的一致,说明 TOMO 的治疗效率和对射线的利用率不高,所以临床中机器的损耗特别是加速器靶的损耗较大。

本研究中,TOMO 和 IMRT 2 种放疗技术的治疗计划在满足临床要求的前提下,在靶区 CI 和 HI 方面,TOMO 有较明显的优势;而 OARs 保护方面,TOMO 也有明显的优势,其中优势最大的是股骨头。

但是在实际治疗过程中,这种剂量学优势能否转化为正常组织的毒副作用减轻,以及肿瘤的控制率的提高,仍需进一步的临床研究,这将是下一步工作的重点与方向。

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (1): 7-30.
- [2] Rasool N, Rose PG. Fertility-preserving surgical procedures for patients with gynecologic malignancies[J]. Clin Obstet Gynecol, 2010, 53(4): 804-814.
- [3] Koccu A. Premature ovarian failure from current perspective[J]. Gynecol Endocrinol, 2010, 26(8): 555-562.
- [4] Gubbala K, Laios A, Gallos I, et al. Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers; a systematic review and meta-analysis [J]. J Ovarian Res, 2014, 7: 69.
- [5] 杨美玲, 黎静, 李志强, 等. 螺旋断层放疗与常规放疗在全脑全脊髓照射中的剂量学比较[J]. 临床肿瘤学杂志, 2014, 19(8): 718-722.
- [6] Tsai CL, Wu JK, Chao HL, et al. Treatment and dosimetric advantages between VMAT, IMRT, and helical tomotherapy in prostate cancer [J]. Medical Dosimetry, 2011, 36(3): 264-271.
- [7] 李全义, 戴相昆, 蔡博宁, 等. 鼻咽癌螺旋断层调强与快速旋转调强放疗治疗的剂量学比较[J]. 中国癌症防治杂志, 2016, 8(4): 230-234.
- [8] Dizmen A, Yazici O, Kocer AM, et al. EP-1695: Dosimetric comparison of Helical Tomotherapy and VMAT for endometrial cancer[J]. Radiotherapy & Oncology, 2016, 119(S1): 791-792.
- [9] Lavazzo C, Darlas FM, Gkegkes LD, et al. The role of robotics in ovarian transposition[J]. Acta Inform Med, 2013, 21(2): 135-137.
- [10] 吕晓娟, 程晓龙, 俞华. 宫颈癌放疗时保留卵巢功能的研究进展[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2016, 25(6): 661-664.
- [11] 马林. 螺旋断层放疗系统的临床应用[J]. 医疗设备信息, 2014, 29(10): 12-14.
- [12] Wallace WH, Thomson AB, Saran F, et al. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 62(3): 738-744.
- [13] Chemaitilly W, Mertens AC, Mithy P, et al. Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study[J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2006, 91(5): 1723-1728.
- [14] Tsai CL, Wu JK, Chao HL, et al. Treatment and dosimetric advantages between VMAT, IMRT, and helical tomotherapy in prostate cancer [J]. Med Dosim, 2011, 36(3): 264-271.
- [15] 潘林飞, 王彬冰, 单国平, 等. 宫颈癌螺旋断层和容积旋转调强治疗剂量学研究[J]. 中国医药导报, 2017, 14(11): 95-98.

(责任编辑: 张辉洁)