

宫颈癌直线加速器放疗时保卵巢对靶区和危及器官的影响

黄洋洋¹,李家兵¹,田玉龙²,董胜楠³,杨军¹

1.郑州大学第二附属医院放疗科,河南郑州450014;2.郑州大学第五附属医院放疗科,河南郑州450052;3.南华大学核科学技术学院,湖南衡阳421001

【摘要】目的:探究宫颈癌直线加速器放疗时保卵巢对计划靶区和危及器官的剂量学影响。**方法:**随机选取16例保卵巢宫颈癌直线加速器放疗患者,基于XiO计划系统为每例患者设计7野均分调强计划,并通过归一使95%计划靶区剂量达到45 Gy。在除卵巢外其他优化参数相同的情况下,生成保卵巢组和不保卵巢组两组治疗计划,比较两组计划的靶区和危及器官的剂量学差异。**结果:**两组计划均满足临床要求。对于计划靶区,保卵巢组与不保卵巢组的适形度指数和均匀性指数分别为 0.708 ± 0.051 、 0.808 ± 0.056 ($P<0.05$)和 0.135 ± 0.023 、 0.087 ± 0.012 ($P<0.05$),保卵巢组适形度和均匀性显著下降。对于危及器官,保卵巢组小肠、膀胱、直肠和左股骨头的 D_{max} 均大于不保卵巢组($P<0.05$),而 D_{mean} 、 V_{45} 、 V_{40} 、 V_{30} 、 V_{20} 和 V_{10} 无统计学差异($P>0.05$);保卵巢组脊髓 D_{mean} 、 D_{max} 无统计学差异($P>0.05$)。**结论:**保卵巢显著影响计划靶区的剂量分布,对危及器官影响甚微。

【关键词】宫颈癌;保卵巢;放射治疗;剂量学差异

【中图分类号】R735.1;R811.1

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2020)09-1115-05

Effects of ovaries sparing on planning target volume and organs-at-risk during linear accelerator radiotherapy for cervical cancer

HUANG Yangyang¹, LI Jiabing¹, TIAN Yulong², DONG Shengnan³, YANG Jun¹

1. Department of Radiation Oncology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, China; 2. Department of Radiation Oncology, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 3. Institute of Nuclear Science and Technology, University of South China, Hengyang 421001, China

Abstract: Objective To explore the dosimetric effects of ovaries sparing in linear accelerator (LA) radiotherapy for cervical cancer on planning target volume (PTV) and organs-at-risk (OAR). Methods Sixteen patients treated with ovaries-sparing LA radiotherapy for cervical cancer were randomly selected, and 7-field IMRT plans were designed for each patient based on XiO treatment planning system. The 95% of PTV receiving 45 Gy irradiation dose was achieved by normalization. With the same optimization parameters except the treatment of ovaries, two groups of treatment plans, namely ovaries-sparing group and no ovaries-sparing group, were generated, and the dosimetric differences of PTV and OAR between two groups were compared. Results Both groups met the clinical requirements. The conformity index (CI) in ovaries-sparing group was significantly lower than that in no ovaries-sparing group (0.708 ± 0.051 vs 0.808 ± 0.056 , $P<0.05$), and the homogeneity index (HI) in ovaries-sparing group was much higher (0.135 ± 0.023 vs 0.087 ± 0.012 , $P<0.05$). For OAR, the D_{max} of small intestine, bladder, rectum and left femoral head in ovaries-sparing group was higher than that in no ovaries-sparing group ($P<0.05$), but there was no significant difference in D_{mean} , V_{45} , V_{40} , V_{30} , V_{20} and V_{10} ($P>0.05$), and the D_{mean} and D_{max} of spinal cord were similar in two groups, without statistical differences ($P>0.05$). Conclusion Ovaries sparing significantly affects the dose distribution in PTV, but has trivial dosimetric effects on OAR.

Keywords: cervical cancer; ovaries sparing; radiotherapy; dosimetric difference

前言

【收稿日期】2020-03-11

【基金项目】河南省科技发展攻关项目(182102310700)

【作者简介】黄洋洋,非全日硕士在读,研究方向:医学物理,E-mail:
837449353@qq.com

【通信作者】杨军,硕士,助理研究员,研究方向:医学物理,E-mail:
52651263@qq.com

放疗是宫颈癌治疗的重要手段,一些病理分期较早的年轻患者在放疗时往往会选择保护卵巢,以保留部分激素分泌能力^[1]。但是,卵巢对射线敏感度很高,采用常规分割治疗时,6~8 Gy的剂量就会导致

卵巢保护失败^[2-4]。因此,探究放疗计划中保卵巢对靶区和危及器官的影响很有必要。本研究对同一组患者分别设计保卵巢计划与不保卵巢计划,对两类计划的靶区及其周围危及器官剂量参数进行分析比较,以期发现两者的优缺点,为放疗决策提供参考。

1 材料与方法

1.1 病例选择

随机选取郑州大学第二附属医院放疗科2017年1月至2018年12月期间宫颈癌放疗时保卵巢的16例患者作为研究对象。根据国际妇产联盟临床分期标准^[5],IA期6例,IB期4例,IIA期6例。患者年龄31~42岁。患者手术方式均为广泛子宫切除+盆腔淋巴结清扫术,术中无肿瘤肉眼残存,保留双侧卵巢并行移位悬吊术(悬吊位置为双侧结肠旁沟最外侧)^[6-7]。

1.2 定位和靶区、危及器官勾画

16例患者于CT定位前0.5~1.0 h喝水300 mL左右,具体情况以治疗过程能坚持憋尿为准。定位时做热塑膜搭配体部定位板固定病人,体位为仰卧位。CT扫描范围自第2腰椎上缘至坐骨结节,扫描层厚为3.75 mm。扫描数据图像经网络传输至计划系统内。

根据ICRU 83号报告,宫颈癌术后盆腔临床靶区(CTV)包括阴道上段1/2及残端、阴道旁软组织和盆腔淋巴引流区域(包括髂总、髂外、髂内、闭孔及骶前淋巴结区),范围为上界达第4、5腰椎间,下界达闭孔下缘水平,其中盆腔淋巴引流区域的勾画主要包括髂血管及相连软组织影、闭孔内及骶骨前软组织影^[8-9]。计划靶区(PTV)由计划系统在CTV的基础上外扩5 mm生成。同时勾画宫颈癌周围危及器官包括小肠、膀胱、直肠、脊髓、左右股骨头及卵巢。其中小肠包括肠管及其周围肠系膜组织,勾画该危及器官时把上界放到PTV以上6层,膀胱包括充盈状态下全部膀胱;直肠上界为直肠和乙状结肠交界处,下界为肛门;骨髓勾画第3腰椎到马尾之间;股骨头左侧包括股骨颈;卵巢包括银夹标记之间的软组织影。

1.3 治疗计划设计

以16例结束治疗的保卵巢患者分别做两组计划:一组保卵巢;另一组不保卵巢。两组计划95%的靶区体积剂量均达到45 Gy。放疗计划系统为CMS XiO,所有放疗计划设计为7野均分调强(IMRT)技术^[10],角度为0°、51°、103°、155°、206°、258°、309°,治疗中心(IsoCenter)和射野剂量参考点统一设置为

PTV的几何中心处。配套实施治疗的加速器型号为医科达Synergy,射线类型为6 MV X射线。每个治疗计划总剂量和治疗次数统一设置为45 Gy/25 f,单次剂量1.8 Gy。保卵巢的计划中,卵巢离PTV 25~30 mm时限量600 cGy,小于25 mm可以放宽到800 cGy,同时确保600和800 cGy等剂量线贴近卵巢。本研究中,为保证变量尽量少,所做计划均只保一侧卵巢,并不完全代表实际治疗情况。不保卵巢时,放疗计划逆向条件对卵巢最大值和平均值不作要求。

1.4 计划评估

利用剂量体积直方图(DVH)对靶区和危及器官的受量进行评价。以PTV为评价靶区,要求靶区95%体积对应45 Gy的处方剂量。PTV相关参数为D_{98%}、D_{95%}、D_{50%}、D_{2%}及适形度指数(CI)、均匀性指数(HI)、跳数(MU)。D_{2%}代表靶区近似最大剂量,D_{98%}代表靶区近似最小剂量,D_{50%}代表靶区近似平均剂量。

靶区CI=(V_{DT_PTV}/V_{DT})×(V_{DT_PTV}/V_{PTV}),其中V_{PTV}为PTV的体积,V_{DT_PTV}为接受处方剂量的PTV体积,V_{DT}为接受处方剂量的全部体积,CI值为0~1,CI值越接近1,说明靶区适形度越好^[11]。靶区剂量HI参考RTOG 83号报告建议,定义为HI=(D_{2%}-D_{98%})/D_{50%},HI值越接近0,说明靶区剂量分布越均匀。

危及器官评价参数有小肠、膀胱、直肠、左右股骨头D_{mean}、D_{max}、V₄₅、V₄₀、V₃₀、V₂₀、V₁₀,脊髓及卵巢D_{mean}、D_{max}。

1.5 统计学方法

使用SPSS 25统计学软件分析数据,计量资料用均数±标准差表示,行独立样本t检验,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 靶区情况

两组计划靶区相关剂量学参数统计信息如表1所示,比较得出D_{2%}、D_{98%}、D_{50%}及CI、HI、MU都有统计学意义(P<0.05)。其中,保卵巢组D_{2%}、D_{98%}、D_{50%}分别为(50.37±0.89)、(43.88±0.38)、(47.91±0.47) Gy;不保卵巢组的D_{2%}、D_{98%}、D_{50%}分别为(48.50±0.46)、(44.41±0.16)、(46.99±0.33) Gy。不保卵巢组计划靶区的CI和HI显著优于保卵巢组(P=0.004, 0.000),MU也明显低于保卵巢组。详细情况见表1。

2.2 危及器官情况

危及器官参数里,小肠、膀胱、直肠、左侧股骨头只有D_{max}有统计学意义(P<0.05),其他参数如D_{mean}、

表1 靶区相关参数统计($\bar{x} \pm s$)
Tab.1 Statistics of relevant parameters of target area (Mean±SD)

组别	D _{98%} /Gy	D _{95%} /Gy	D _{50%} /Gy	D _{2%} /Gy	CI	HI	机器跳数/MU
保卵巢组	43.88±0.38	45.03±0.06	47.91±0.47	50.37±0.89	0.708±0.051	0.135±0.023	812.77±65.04
不保卵巢组	44.41±0.16	45.77±1.86	46.99±0.33	48.50±0.46	0.808±0.056	0.087±0.012	681.67±98.50
P值	0.006	0.309	0.010	0.000	0.004	0.000	0.012

V₄₅、V₄₀、V₃₀、V₂₀和V₁₀没有统计学差异($P>0.05$)。但是,从表2可以看出,保卵巢组相比不保卵巢组,小肠、膀胱、直肠等危及器官V₄₅、V₄₀的数值有所增加,提示保卵巢对危及器官还是有一定影响。对于卵巢这个要求最严的危及器官,两组数据不管是D_{mean}还是D_{max}差异都很大,对比结果都有统计学差异($P<0.01$)。可见有针对性的剂量要求,对某一危

及器官影响很大,具体到本次实验中,卵巢就是很明显的例子。膀胱受量中,V₂₀和V₁₀都达到了100%的体积,提示憋尿对保护膀胱的重要意义。脊髓由于远离卵巢,逆向条件变化对其影响不大。具体保卵巢组和不保卵巢组危及器官相关参数和横断面剂量分布见表2和图1。

表2 危及器官相关参数统计($\bar{x} \pm s$)
Tab.2 Statistics of relevant parameters of organs-at-risk (Mean±SD)

危及器官		D _{mean} /Gy	D _{max} /Gy	V ₄₅ /%	V ₄₀ /%	V ₃₀ /%	V ₂₀ /%	V ₁₀ /%
小肠	1	26.12±3.35	51.84±1.79	11.53±4.54	25.94±8.54	44.79±12.11	59.46±10.07	80.14±5.17
	2	27.06±2.90	49.09±0.67	8.68±3.45	21.58±6.71	45.05±13.30	68.96±9.08	84.88±3.73
	P值	0.584	0.030*	0.211	0.310	0.971	0.089	0.073
膀胱	1	41.37±2.14	50.44±0.88	32.40±15.90	60.38±18.37	98.63±1.64	100	100
	2	39.72±2.21	48.73±0.65	23.95±14.53	49.53±18.41	96.98±3.06	100	100
	P值	0.183	0.010*	0.320	0.292	0.230	-	-
直肠	1	38.10±2.94	49.18±0.81	12.27±10.67	48.12±19.81	90.43±8.03	94.73±3.64	96.69±3.21
	2	36.68±2.79	47.80±0.48	10.83±7.67	39.69±18.51	88.45±8.58	94.49±3.66	96.58±3.26
	P值	0.373	0.020*	0.219	0.427	0.664	0.908	0.950
脊髓	1	20.40±8.46	35.52±2.68	-	-	-	-	-
	2	19.03±7.88	33.07±2.18	-	-	-	-	-
	P值	0.760	0.086	-	-	-	-	-
左侧股骨头	1	24.36±4.69	46.33±1.29	0.21±0.19	5.06±2.46	27.09±11.34	68.64±20.75	93.79±13.47
	2	25.78±4.15	44.69±0.97	0.25±0.64	4.25±3.49	34.56±13.50	76.46±17.42	95.26±12.05
	P值	0.558	0.020*	0.873	0.625	0.284	0.460	0.833
右侧股骨头	1	24.74±8.55	47.13±2.25	0.77±0.64	6.05±2.98	31.88±10.99	67.74±18.51	93.78±14.26
	2	26.56±4.39	45.76±1.29	0.49±0.69	6.69±5.11	37.91±15.18	77.74±15.03	95.46±11.19
	P值	0.458	0.189	0.448	0.782	0.411	0.289	0.813
卵巢	1	5.15±0.39	7.12±0.96	-	-	-	-	-
	2	27.53±4.21	36.07±5.12	-	-	-	-	-
	P值	0.000*	0.000*	-	-	-	-	-

1为保卵巢组,2为不保卵巢组;*表示P<0.05

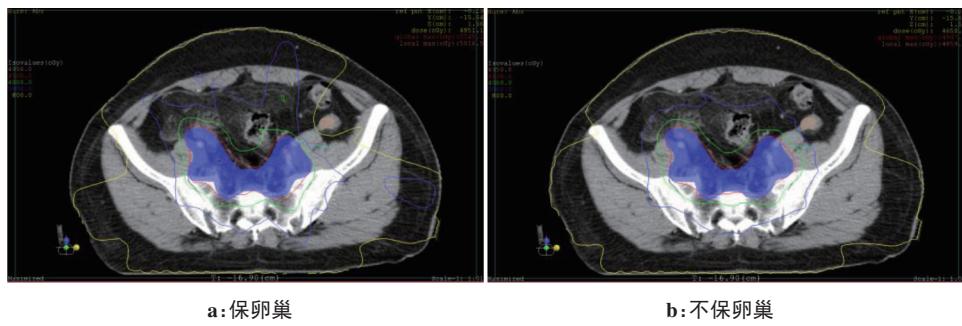


图1 宫颈癌横断面剂量分布示意图(最内侧红线为45 Gy处方线,最外侧黄线为8 Gy等剂量线)

Fig.1 Transverse dose distributions of cervical cancer (The medial red line is 45 Gy prescription line and the outermost yellow line is 8 Gy isodose line)

3 结 论

卵巢是女性重要的内分泌器官,它的主要功能是产生卵子和分泌激素,并维持女性生理周期。卵巢功能缺失或退化会对患者产生一系列身体上及精神上的影响。卵巢对放射线很敏感,随着患者年纪增大,其卵巢储备功能越来越差,对射线的耐受程度也随之降低,如何在设计放疗计划时最大限度保护卵巢成为放疗物理师的一大挑战^[12]。有研究表明,对于年龄小于45岁的女性患者,保留卵巢对患者内分泌功能的维持极其重要^[13-15]。

同一组患者的保卵巢计划与不保卵巢计划对比中,靶区参数 $D_{98\%}$ 、 $D_{50\%}$ 、 $D_{2\%}$ 及CI、HI、MU都有统计学意义($P<0.05$)。在只保一侧卵巢的情况下,卵巢体积为 $(5.17 \pm 2.28) \text{ cm}^3$,靶区体积 V_{PTV} 为 $(881.66 \pm 83.97) \text{ cm}^3$ 。经过计算,卵巢所影响的靶区体积约占总靶区体积的15%~20%。靶区处方剂量为45 Gy,卵巢最大限值为6~8 Gy,两者之间剂量梯度很大,同时两者之间距离只有20~30 mm,这就导致临近卵巢的靶区剂量分布不均。经过对7个射野的每个子野BEV图进行查看,没有1个子野是直接照射到卵巢,卵巢的受量全部来自光栅漏射和射线散射^[16]。7野均分情况下,由于受卵巢最大值限制,计划系统为了将靶区剂量提升到95%的标准,在靠近水平入射方向的射线剂量叠加和缺失严重,导致靶区 $D_{50\%}$ 、 $D_{2\%}$ 和MU明显增大, $D_{98\%}$ 明显减小。保卵巢相对于不保卵巢的靶区剂量梯度明显增大,具体表现在保卵巢时的靶区CI比不保卵巢要小,保卵巢时的靶区剂量HI比不保卵巢时要大。综上可得,保卵巢对靶区各项指标具有显著影响。

保卵巢与不保卵巢的两组计划中,危及器官的 D_{mean} 、 V_{45} 、 V_{40} 、 V_{30} 、 V_{20} 、 V_{10} 都没有统计学上的差异;相反,除了右侧股骨头外,大部分危及器官的 D_{max} 具有统计学差异。从以上反差可以看出,由于卵巢体积

不大,在3.75 mm扫描层厚的情况下只有5~8层(2~3 cm),所以保护卵巢对危及器官的影响范围也只有10~15层左右(3.7~5.5 cm),当面对诸如小肠(56层左右,20 cm)等体积剂量型危及器官时,保卵巢对其影响并不明显。保卵巢计划中,对卵巢的 D_{max} 和 D_{mean} 要求很严格,导致靶区处方线和部分高剂量点落到危及器官区域,引起危及器官 D_{max} 明显提高。如图1所示,保卵巢的计划处方线和40 Gy剂量线落到小肠等危及器官区域,而不保卵巢的计划剂量线跟靶区贴合的很紧,危及器官最大值低于处方剂量45 Gy。通过以上分析可以看出,保卵巢只对危及器官受量的最大值有一定影响,而对其他指标影响不显著。

综上所述,保卵巢计划相比不保卵巢计划,对靶区的影响很大。而从危及器官的角度来看,卵巢周围都是对最大值不是很敏感的并行器官,保卵巢计划对其影响有限。对于放疗计划中涉及到的卵巢保护问题,需要放疗医生和物理师综合考虑患者年龄、病情、主观愿望和实现的难度,权衡其中的优劣,才能做出合适的选择。

【参考文献】

- [1] YIN L, LU S, ZHU J, et al. Ovarian transposition before radiotherapy in cervical cancer patients: functional outcome and the adequate dose constraint [J]. Radiat Oncol, 2019, 14(1): 100.
- [2] THOMSON A B, KELSEY T W, 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.
- [3] 薛晴,曾诚,周应芳.妇科手术及放化疗与卵巢早衰[J].中国实用妇科与产科杂志,2015,31(8): 713-717.
- [4] XUE Q, ZENG C, ZHOU Y F. Gynecological surgery, radiotherapy and chemotherapy and premature ovarian failure [J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2015, 31(8): 713-717.
- [5] 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.
- [6] LÜ X J, CHENG X L, YU H. Advances in ovarian function preservation during radiotherapy for cervical cancer [J]. Chinese

- Journal of Radiation Oncology, 2016, 25(6): 661-664.
- [5] PECORELLI S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium [J]. Int J Gynecol Obstet, 2009, 105(2): 103-104.
- [6] 孙墨红. 保留卵巢的宫颈癌根治术对卵巢功能影响的观察 [J]. 中国社区医师, 2016, 32(30): 64.
- SUN M H. Observation of the effect of ovarian-sparing radical resection of cervical cancer on ovarian function [J]. Chinese Community Physicians, 2016, 32(30): 64.
- [7] 卓娜, 柏璐, 张晓红, 等. 早期宫颈癌保留生育功能的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(22): 4125-4128.
- ZHUO N, BAI L, ZHANG X H, et al. Advances in research on fertility preservation of early cervical cancer [J]. Journal of Modern Oncology, 2019, 27(22): 4125-4128.
- [8] 罂荣余. 子宫颈癌外科手术路径进化史 [J]. 中国临床医学, 2018, 25(6): 867-871.
- ZANG R Y. Evolutionary history of surgical pathway for cervical cancer [J]. Chinese Clinical Medicine, 2018, 25(6): 867-871.
- [9] PARK S H, KIM J Y, PARK S Y, et al. Association between the location of transposed ovary and ovarian function in patients with uterine cervical cancer treated with (postoperative or primary) pelvic radiotherapy [J]. Proc Annu Meet Pac Coast Fertil Soc, 2012, 97(6): 1387-1393.
- [10] 庞廷田, 杨波, 邱杰, 等. 宫颈癌九野均分与角度优化IMRT计划剂量学比较 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2014, 23(3): 262-264.
- PANG T T, YANG B, QIU J, et al. Comparison of nine-field mean score and angle optimized IMRT in planned dosimetry of cervical cancer [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2014, 23(3): 262-264.
- [11] SURESH T, MADESWARAN S, SHARMA S K, et al. Comparative evaluation of a 6 MV flattened beam and a flattening filter free beam for carcinoma of cervix-IMRT planning study [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(3): 639.
- [12] 程晓龙, 王彬冰, 吕晓娟, 等. 年轻宫颈癌患者保留卵巢功能的放疗剂量研究 [C]//中华医学学会第十二次全国放射肿瘤学治疗学术会议论文集. 浙江省肿瘤医院, 2015: 248-249.
- CHENG X L, WANG B B, LÜ X J, et al. Radiotherapy dose study of ovarian function preservation in young patients with cervical cancer [C]//Proceedings of the 12th National Symposium on Radiation Oncology Therapy of Chinese Medical Association. Zhejiang Cancer Hospital, 2015: 248-249.
- [13] 徐锦慧. 放射治疗对宫颈癌卵巢移位术后卵巢功能及内分泌功能的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(32): 3584-3586.
- XU J H. Effects of radiotherapy on ovarian function and endocrine function after ovarian transposition for cervical cancer [J]. Journal of Modern Integrated Chinese and Western Medicine, 2017, 26 (32): 3584-3586.
- [14] 朱艳宾, 张小平, 王站岩. 年轻宫颈癌患者卵巢移位术后放疗对卵巢功能影响的临床研究 [J]. 河北医药, 2012, 34(15): 2301-2302.
- ZHU Y B, ZHANG X P, WANG Z Y. Clinical study on the effect of radiotherapy after ovarian transposition on the ovarian function in young patients with cervical cancer [J]. Hebei Medicine, 2012, 34(15): 2301-2302.
- [15] 杨俊娟, 赵倩, 边爱平, 等. 卵巢移位术对宫颈癌患者放疗后卵巢功能影响 [J]. 中国内镜杂志, 2012, 18(9): 911-914.
- YANG J J, ZHAO Q, BIAN A P, et al. Effects of ovarian transposition on ovarian function in patients with cervical cancer after radiotherapy [J]. Chinese Journal of Endoscopy, 2012, 18(9): 911-914.
- [16] 宋瑜, 王艳艳, 邓嘉鸣. 宫颈癌患者调强放疗的照射剂量与安全性研究 [J]. 癌症进展, 2018, 16(4): 445-447.
- SONG Y, WANG Y Y, DENG J M. Study on radiation dose and safety of intensity-modulated radiotherapy for cervical cancer [J]. Cancer Progression, 2018, 16(4): 445-447.

(编辑:陈丽霞)