DOI:10.16016/j.1000-5404.201608052

# 锎-252 中子内照射治疗宫颈癌时直肠和膀胱受量与晚期放射性并发症的相关性

杨 梅,张 杨,雷 新 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心)

[摘要] **目的** 观察锎-252 中子内照射治疗宫颈癌时直肠和膀胱受量与晚期放射性并发症(直肠炎和膀胱炎)的相关性。**方法** 选取 2007 年 1 月至 2010 年 8 月采取锎-252 中子内照射治疗的 286 例宫颈癌患者作为研究对象。给予 A 点剂量 10 Gy/f×4f,总量为 40 Gy,分别确定直肠前壁和膀胱后壁的最大受量,测量直肠和膀胱最大受量参考点与宫腔施源器中心点之间的距离。以记录的 4 次内照射时直肠和膀胱最大受量值的平均值高低为标准把患者分为高、中、低剂量组;观察严重(≥G2 级)晚期放射性直肠炎和膀胱炎的发生率。**结果** 直肠最大受量点和宫腔施源器中心的距离是随着放疗时治疗次数的增加而增加,呈正相关关系($r=0.990$,$P<0.05$),而直肠受量是随着放疗时治疗次数的增加而降低,呈负相关关系($r=-0.959$,$P<0.05$);膀胱最大受量点和宫腔施源器中心的距离以及膀胱受量与放疗时治疗次数没有相关关系。直肠高、中、低剂量组严重晚期放射性直肠炎发生率分别为 13.2%(12/91)、2.0%(2/100)和 1.1%(1/95),3 组间比较差异均有统计学意义($P<0.01$),膀胱高、中、低剂量组晚期放射性膀胱炎发生率分别为 4.2%(6/143)、2.6%(2/77)和 4.5%(3/66),3 组间比较差异无统计学意义($P=0.270$)。**结论** 通过监测锎-252 中子内照射时直肠和膀胱受量的高低,可预测晚期放射性直肠炎和膀胱炎的发生情况。

[关键词] 宫颈癌;锎-252 中子内照射;直肠受量;放射性直肠炎;放射性膀胱炎
[中图法分类号] R730.55;R735.37;R737.33 [文献标志码] A

# Dose-correlated late rectum and bladder complications following $^{252}$Californium neutron intracavitary brachytherapy for cervical cancer

Yang Mei, Zhang Yang, Lei Xin (Cancer Center, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the correlation of radiation dose to late side effects in rectum (proctitis) and bladder (cystitis) following the $^{252}$Californium ($^{252}$Cf) neutron intracavitary brachytherapy (ICBT) combined with external beam radiotherapy (EBT) in patients with cervical cancer. **Methods** A total of 286 cervical cancer patients treated by $^{252}$Cf neutron ICBT combined with EBT between January 2007 and August 2010 were enrolled into this study. A total dose of 40 Gy (10 Gy per fraction × 4 fractions) was given at point A to determine the maximum dose delivered to the rectal anterior and bladder posterior walls. The distance from the maximum dose point of rectum and bladder to tandem center was measured, respectively. Furthermore, all patients were divided into high-, moderate- and low-dose groups according to the dose they received in comparison to the reference maximum radiation dose. The incidence of severe (≥grade 2) late radiation-induced proctitis and cystitis was observed. **Results** In rectum, the distance between the maximum dose point and the center of intrauterine applicator was positively correlated to increased number of treatment ($r=0.990$, $P<0.05$), whereas a negative correlation was deciphered between the radiation dose and treatment number ($r=-0.959$, $P<0.05$). No such correlation was found in the bladder. The incidences of late radiation-induced proctitis for high-, moderate- and low-dose groups were 13.2%,

[通信作者] 雷 新,E-mail:dpleixin@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20161110.1415.012.html

2.0%, and 1.1%. The difference among groups was statistically significant ($P<0.01$). Correspondingly, the incidences of late radiation-induced cystitis were 4.2%, 2.6%, and 4.5%, without significant difference ($P=0.270$). **Conclusion** The incidences of late radiation proctitis and cystitis can be predicted through monitoring the delivered radiation dose to rectum and bladder by $^{252}$Cf neutron ICBT

[**Key words**] uterine cervical cancer; $^{252}$Cf neutron brachytherapy; rectal radiation dose; radiation proctitis; radiation cystitis

Corresponding author: Lei Xin, E-mail: dpleixin@163.com

盆腔外照射结合腔内照射是目前治疗局部晚期宫颈癌的最主要方式[1],而晚期放射性直肠炎与放射性膀胱炎是宫颈癌根治性放疗最主要的晚期并发症[2-4]。关于γ射线内照射治疗宫颈癌时直肠受量与晚期放射性直肠炎和膀胱炎发生率之间的关系,国外已有报道[2,5-6]。而锎-252中子内照射治疗宫颈癌时直肠和膀胱受量与晚期放射性直肠炎和膀胱炎发生率之间的关系,目前尚未不清楚。因此,本研究采用锎-252中子内照射治疗宫颈癌,观察直肠、膀胱受量与严重晚期放射性并发症(直肠炎和膀胱炎)发生率之间的关系,为临床预测严重晚期放射性并发症提供理论依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象选择

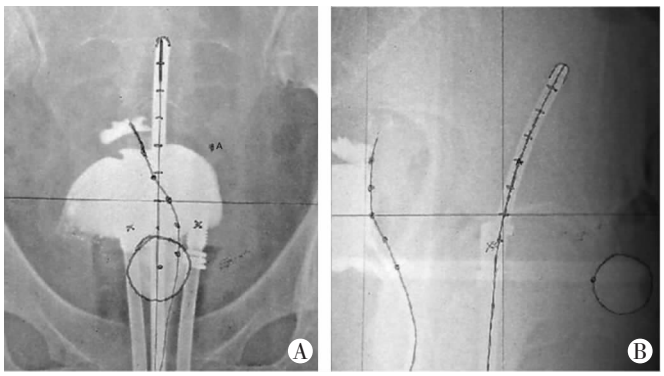
选择2007年1月至2010年8月本院采取锎-252中子腔内照射结合外照射治疗的1 426例宫颈癌患者,并从中筛选出由固定的放疗医师和物理师组合完成治疗的286例患者作为研究对象。年龄22~78岁,平均46.8岁;其中腺癌19例,鳞癌267例;病理分期:ⅠB 29例,ⅡA 51例,ⅡB 164例,ⅢA 5例,ⅢB 37例;肿瘤长径≥4 cm 82例,<4 cm 204例。

### 1.2 放射治疗

1.2.1 外照射 286例患者均采用8~15 MeV的高能X射线进行治疗,外照射方案:2 Gy/f,5 f/w,照射24~36 Gy后,盆腔野中央挡铅4 cm,继续照射总量至48~52 Gy。

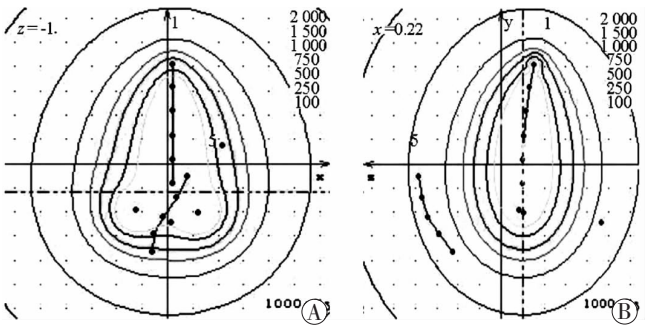
1.2.2 内照射 锎-252中子腔内放疗4次,在治疗过程中,首先扩张子宫颈,插入施源器,在阴道前壁与后壁填好纱布,每例患者进行40 mL直肠钡灌肠,操作时应尽量推开直肠,使其远离照射区域,以减少其受量。在膀胱内插入导尿管并注入7 mL的造影剂,然后进行盆腔正交拍片(图1)。内照射当天不行外照射。

设定A点位于穹窿上方2 cm,子宫中轴旁开2 cm。A点剂量10 Gy/f×4f,总剂量为40 Gy-eq。在正交片上的直肠边缘确立5个受量参考点,每个点之间间隔1 cm,膀胱参考点确定为膀胱后壁边缘和宫腔施源器最近的点。通过计算机治疗计划系统来确定直肠与膀胱的剂量最高点,选出直肠参考点最大值所在参考点,测量此点与宫腔施源器中心点的距离并同时测量膀胱参考点与宫腔施源器中心点的距离(图2),记录每次直肠和膀胱的最大剂量和对应的距离。



A:盆腔正位片;B:盆腔侧位片

**图1 锎-252中子腔内照射盆腔X线表现**




A:冠状面剂量曲线;B:矢状面剂量曲线

**图2 锎-252中子腔内照射剂量分布**

1.2.3 锎中子的剂量校准计算 在内照射中,使用密封的锎-252中子源。锎中子相对生物效应值为2~6;半衰期是2.645年;中子源形状为3 mm×18 mm圆柱体,源活性区为1.4 mm×9.0 mm,体积强度为500~200 μg。按公式计算相对生物剂量(Gy-eq)。

相对生物剂量=$^{252}$Cf中子相对生物效应值×$^{252}$Cf中子剂量+γ射线生物效应值×γ射线剂量

### 1.3 患者随访与分组

在4次内照射中,记录直肠(膀胱)受量参考点和

宫腔施源器中心点之间的距离及直肠(膀胱)每次治疗的最大受量。以记录的4次内照射时直肠和膀胱最大受量值的平均值为标准,把286例宫颈癌患者分为直肠受量高剂量组(>8 Gy-eq,95例),中剂量组(6~8 Gy-eq,100例),低剂量组(<6 Gy-eq,91例);膀胱受量高剂量组(>6 Gy-eq,66例),中剂量组(4~6 Gy-eq,77例),低剂量组(<4 Gy-eq,143例)。

治疗结束后1个月开始,每个月复查盆腔B超,3个月后行宫腔诊刮及内膜组织病理学检查;其后每3个月门诊复诊1次,1年后每6个月复诊1次。所有患者记录家庭住址、工作地址、直系亲属地址,电话至少记录1个座机号码。根据晚期放射损伤标准观察严重晚期放射性直肠炎与膀胱炎(≥G2级)的发生率。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 13.0统计软件,对直肠(膀胱)每次治疗的最大受量和对应距离以 $\bar{x} \pm s$ 表示,Spearman等级相关分析对数据相关性进行评估,组间两两比较采用 $t$ 检验。检验水准:$\alpha = 0.05$。

## 2 结果

### 2.1 内照射治疗时直肠最大受量点和宫腔施源器中心的距离

286例患者4次治疗直肠受量最大的参考点和宫腔施源器中心点之间的距离见表1,两两比较每次内照射时直肠受量参考点和宫腔施源器中心点之间的距离,差异均具统计学意义($P<0.05$)。通过Spearman等级相关分析,直肠最大受量点和宫腔施源器中心的距离是随着放疗时治疗次数的增加呈正相关关系(表1)。随着放疗时治疗次数的增加和宫颈肿瘤的消退,直肠受量参考点和宫腔施源器中心点的距离越来越大。

### 2.2 内照射治疗时膀胱最大受量点和宫腔施源器中心的距离

286例患者4次治疗膀胱受量参考点和宫腔施源器中心点之间的距离见表1,两两比较每次内照射时膀胱受量参考点和宫腔施源器中心点之间的距离,差异均无统计学意义($P>0.05$)。通过Spearman等级相关分析结果显示,膀胱最大受量点和宫腔施源器中心的距离随着放疗时治疗次数的增加并没有呈现相关关系(表1)。

### 2.3 内照射治疗时的直肠受量

4次铯-252中子腔内照射治疗时,直肠前壁最大受量见表1,两两比较每次内照射时的直肠受量,差异均具有统计学意义($P<0.05$),所以,随着放疗后宫颈肿瘤的消退,直肠受量逐渐明显降低。通过Spearman等级相关分析结果显示,直肠受量点随着放疗时治疗次数的增加呈负相关关系(表1)。

### 2.4 内照射治疗时的膀胱受量

4次铯-252中子腔内照射,286例患者膀胱后壁参考点受量见表1,两两比较每次内照射时膀胱受量,差异均无统计学意义($P>0.05$)。通过Spearman等级相关分析结果显示,膀胱受量随着放疗时治疗次数的增加并没有呈现相关关系(表1)。

**表1 铯中子内照射分次治疗时直肠(膀胱)受量参考点和宫腔施源器中心的距离及直肠(膀胱)受量的等级相关分析($\bar{x} \pm s$)**

| 治疗次数 | 直肠受量参考点和宫腔施源器中心的距离(cm) | 膀胱受量参考点和宫腔施源器中心的距离(cm) | 直肠受量(Gy-eq) | 膀胱受量(Gy-eq) |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 1.37±0.23 | 1.52±0.32 | 925.7±303.3 | 692.6±297.4 |
| 2 | 1.58±0.83[a] | 1.45±0.33 | 728.4±212.0[a] | 675.9±248.2 |
| 3 | 1.68±0.20[ab] | 1.46±0.36 | 683.3±167.5[ab] | 664.2±278.6 |
| 4 | 1.83±0.20[abc] | 1.55±0.32 | 592.0±165.8[abc] | 675.8±258.1 |
| $P$值 | 0.010 | 0.731 | 0.041 | 0.314 |
| $r$值 | 0.990 | 0.269 | −0.959 | −0.686 |

a:$P<0.05$,与治疗1次比较;b:$P<0.05$,与治疗2次比较;c:$P<0.05$,与治疗3次比较

### 2.5 放疗后严重(≥G2级)晚期放射性直肠炎和膀胱炎的发生率

直肠高、中、低剂量组宫颈癌患者放疗后晚期放射性直肠炎发生率分别为13.2%(12/91)、2.0%(2/100)和1.1%(1/95),3组间比较差异有统计学意义($P<0.01$);而膀胱高、中、低剂量组晚期放射性膀胱炎发生率分别为4.2%(6/143)、2.6%(2/77)和4.5%(3/66),3组间比较差异无统计学意义($P=0.270$)。

## 3 讨论

宫颈癌内照射时,可以通过施源器把放射源置于宫腔和阴道内,在给予宫颈肿瘤高剂量照射的同时,根据放疗的平方反比定律,宫颈周围正常组织(主要是直肠和膀胱)仅得到了低剂量的照射。晚期放射性直肠炎和膀胱炎是宫颈癌根治性治疗后最主要的并发症,一般来讲,宫颈癌内照射治疗时直肠和膀胱受量的多少决定了晚期放射性直肠炎和膀胱炎的发生率高低[1,4,7-8]。

宫颈癌患者内照射治疗时,正常组织的受量取决于放射源的几何分布以及患者的解剖器官间的关系。然而,一些患者由于解剖关系的变异,以及直肠和膀胱等正常组织放射敏感性的不同,患者放疗后直肠和膀胱的晚期反应也不相同。

诚然,锕中子射线具有氧增比低等放射生物学特点,使用锕中子内照射治疗原发性宫颈癌可以更好地杀灭宫颈肿瘤内的乏氧细胞,但宫颈癌锕中子内照射时肿瘤周围正常器官的受量怎样?晚期放射性直肠炎和膀胱炎的发生率怎样?这是本研究要回答的问题。

在宫颈癌内照射治疗过程中,可以使用多种方法监测直肠剂量,比如可以使用国际辐射单位与测量委员会38号报告规定的参考点监测直肠剂量[9],也可以使用在直肠内插入铅丝和钡灌肠的方法来监测直肠受量[10]。近年来,采取宫颈癌患者CT扫描后的后装三维计划系统图像观察直肠受量,更为方便、准确[5-6,11]。我们的方法是使用直肠钡灌肠的办法监测直肠受量。我们前期通过钡灌肠监测宫颈癌锕中子内照射时直肠受量的研究表明,直肠受量的高低与中子内照射时急性期放射性直肠炎的发生率有明显的关系[10]。本研究通过钡灌肠监测直肠受量,发现在内照射治疗过程中,直肠受量的高低与晚期放射性直肠炎的发生率也有明显关系。在监测过程中,随着放疗后宫颈肿瘤的消退,直肠参考点和宫腔施源器中心点的距离越来越大。所以,根据放疗的平方反比定律,直肠受量也逐渐减小,宫颈癌患者的直肠受量越高,发生晚期放射性直肠炎的概率就越大。因此,可以通过钡灌肠监测直肠受量预测晚期放射性直肠炎的发生率。并且,通过在内照射过程中阴道填塞纱布使其尽量推开周围正常组织以及在做治疗计划时调整各剂量点权重等方法也可以在一定程度上减少直肠受量,从而减少晚期放射性直肠炎的发生。

由于患者正常器官放射耐受量的不同、内照射中的照射面积以及正常器官相互间的解剖关系变化等因素,随着肿瘤的消退,膀胱受量并没有呈现出明显下降。尽管膀胱受量的高低与晚期放射性膀胱炎的发生并没有紧密的联系,但宫颈癌内照射治疗过程中监测膀胱受量仍有一定意义。

随着宫颈癌患者锕-252中子腔内照射结合外照射治疗后宫颈肿瘤的逐渐消退,每次内照射时直肠的受量也逐渐降低。宫颈癌中子腔内照射时直肠受量越大,严重晚期放射性直肠炎发生率就越高。因此,可通过钡灌肠的方法监测锕中子内照射时直肠受量的高低,从而预测晚期放射性直肠炎的发生。

**参考文献:**


[1] Logsdon M D, Eifel P J. Figo ⅢB squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 43(4): 763-775. DOI:10.1016/s0360-3016(98)00482-9

[2] Zaman Z K, Ung N M, Malik R A, *et al*. Comparison of planned and measured rectal dose *in-vivo* during high dose rate Cobalt-60 brachytherapy of cervical cancer[J]. Phys Med, 2014, 30(8): 980-984. DOI: 10.1016/j.ejmp.2014.07.002

[3] Tharavichtikul E, Meungwong P, Chitapanarux T, *et al*. The association of rectal equivalent dose in 2 Gy fractions (EQD2) to late rectal toxicity in locally advanced cervical cancer patients who were evaluated by rectosigmoidoscopy in Faculty of Medicine, Chiang Mai University[J]. Radiat Oncol J, 2014, 32(2): 57-62. DOI:10.3857/roj.2014.32.2.57

[4] Koh W J, Moore D H. Cervical cancer//Gunderson LL, Tepper JE. Clinical radiation oncology[M]. 2ed. Philadephia: Churchull Livingstone,2007: 1323-1349.

[5] Georg P, Pötter R, Georg D,*et al*. Does effect relationship for late side effects of the rectum and urinary bladder in Magnetic resonance image-guided adaptive cervix cancer brachytherapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82(2): 653-657. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.12.029

[6] Sun L M, Huang H Y, Huang E Y, *et al*. A prospective study to assess the bladder distension effects on dosimetry in intracavitary brachytherapy of cervical cancer *via* computed tomography-assisted techniques[J]. Radiother Oncol, 2005, 77(1): 77-82. DOI:10.1016/j.radonc.2005.03.010

[7] Maruyama Y, van Nagell J R, Yoneda J, *et al*. A review of californium-252 neutron brachytherapy for cervical cancer [J]. Cancer, 1991, 68(6): 1189-1197.

[8] Cheng J C, Peng L C, Chen Y H, *et al*. Unique role of proximal rectal dose in late rectal complications for patients with cervical cancer undergoing high-dose-rate intracavitary brachytherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 57(4): 1010-1018. DOI:10.1016/s0360-3016(03)00721-1

[9] Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. ICRU report 38[C]. Washington: ICRU,1985.

[10] 雷新, 单锦露, 赵可伟. $^{252}$Cf中子后装治疗宫颈癌直肠钡灌肠与插铅丝监测直肠前壁受量的差异[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2005, 14(3): 201-203.

[11] Naik A, Gurjar O P, Gupta K L, *et al*. Comparison of dosimetric parameters and acute toxicity of intensity-modulated and three-dimensional radiotherapy in patients with cervix carcinoma: A randomized prospective study[J]. Cancer Radiother, 2016, 20(5): 370-376. DOI:10.1016/j.canrad.2016.05.011


(**收稿**:2016-08-09;**修回**:2016-10-30)

(编辑 汪勤俭)