doi:10.11659/jjssx.08E020106

·临床研究·

IMRT 联合腔内后装放疗对宫颈癌靶区、正常组织及肿瘤血管的影响

白胜江[1],刘玉涛[2],赵 红[1],胡云峰[1] (1.延安大学附属医院肿瘤科,陕西 延安 716000;2.延安大学附属医院感染病科,陕西 延安 716000)

[摘 要] **目的** 探讨调强放疗(IMRT)联合腔内后装放疗对宫颈癌靶区、正常组织及肿瘤血管的影响。**方法** 前瞻性选取我院收治的82例宫颈癌患者,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组41例。对照组采用常规四野盒式放疗联合腔内后装放疗,观察组采用IMRT联合腔内后装放疗。比较2组患者疗效,血清肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、鳞状细胞癌抗原(SCCA)、糖链抗原153(CA153)],靶区及正常器官受量,肿瘤血管形成指标[血清血管内皮生长因子(VEGF)、CD31、血管生成素-2(Ang-2)、低氧诱导因子-1α(HIF-1α)],不良反应发生率,中位无进展生存期(PFS),治疗后6个月、1年总生存率。**结果** 观察组治疗有效率、疾病控制率高于对照组($P<0.05$)。观察组CTV、PTV、CTV处方剂量覆盖体积、达100%处方剂量的体积(V_{100})、达90%处方剂量的体积(V_{90})高于对照组($P<0.05$);观察组小肠、直肠、膀胱、股骨头、骨髓中V_{30}、V_{45}、平均剂量低于对照组($P<0.05$);观察组股骨头、骨髓中V_{10}、V_{20}高于对照组($P<0.05$)。观察组治疗后2周及1个月CEA、SCCA、CA153、CD31、VEGF、Ang-2、HIF-1α均低于对照组($P<0.05$)。观察组泌尿系统、血液系统不良反应发生率均低于对照组($P<0.05$);观察组中位PFS长于对照组,1年总生存率高于对照组($P<0.05$)。**结论** IMRT联合腔内后装放疗治疗宫颈癌能提高靶区内放疗剂量,减少危及器官的受照剂量,促进病灶消退,抑制肿瘤血管形成,延长中位PFS,提高1年总生存率,降低不良反应发生率,可作为不能手术宫颈癌患者的一种有效疗法。

[关键词] IMRT;常规放疗;肿瘤血管;腔内后装放疗;正常组织受量;病灶消退;宫颈癌;靶区受量

[中图分类号] R737.3 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-08-31

Effects of IMRT combined with intracavitary brachytherapy on cervical cancer target area, normal tissues and tumor blood vessels

BAI Sheng-jiang[1], LIU Yu-tao[2], ZHAO Hong[1], HU Yun-feng[1] (1. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi 716000, China; 2. Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi 716000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) combined with intracavitary brachytherapy on cervical cancer target area, normal tissues and tumor blood vessels. **Methods** A total of 82 cervical cancer patients in our hospital were prospectively selected and divided into the control group and observation group by random number table method, with 41 cases in each group. The control group was treated by conventional four-field radiotherapy combined with intracavitary brachytherapy, and the observation group was treated by IMRT combined with intracavitary brachytherapy. The efficacy, serum tumor markers [including carcinoembryonic antigen (CEA), squamous cell carcinoma antigen (SCCA), carbohydrate antigen 153 (CA153)], the radiological dose of the target area and normal organs, tumor angiogenesis indicators [including serum vascular endothelial growth factor (VEGF), CD31, angiopoietin-2 (Ang-2), hypoxia inducible factor-1α (HIF-1α)], incidence of adverse reactions, median progression-free survival (PFS), and of 6-month and 1-year overall survival rates were compared between the two groups. **Results** The treatment efficiency and disease control rate of the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The coverage volume of clinical target volume (CTV), planning target volume (PTV), CTV prescription dose, the volume of 100% prescription dose (V_{100}), and the volume of 90% prescription dose (V_{90}) of the observation group were higher than those of the control group ($P<0.05$). The V_{30}, V_{45} and the average dose in the small intestine, rectum, bladder, femoral head, and bone marrow of the observation group were lower than those of the control group ($P<0.05$). V_{10} and V_{20} in the femoral head and bone marrow of the observation group were higher than those of the control group ($P<0.05$). CEA, SCCA, CA153, CD31, VEGF, Ang-2 and HIF-1α 2 weeks and 1 month after treatment in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The incidences of adverse reactions in the urinary system and blood system of the observation group were lower than those of the control group

[基金项目] 陕西省医学科学研究重点课题计划(2019JM0998)

[通信作者] 刘玉涛,E-mail:didi11841440@163.com

($P<0.05$). The median PFS in the observation group was longer than that in the control group and the 1-year overall survival rate was higher than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** IMRT combined with intracavitary brachytherapy in the treatment of cervical cancer can increase the radiological dose in the target area, reduce the dose of the risk organs, promote the regression of the lesion, and inhibit tumor angiogenesis, prolong the median PFS, increase the 1-year overall survival rate and reduce the incidence of adverse reactions, which can be an effective treatment for patients with inoperable cervical cancer.

Keywords: IMRT; conventional radiotherapy; tumor blood vessel; intracavitary brachytherapy; normal tissue radiological dose; lesion regression; cervical cancer; target area radiological dose

宫颈癌患病率与病死率居女性癌症的第 4 位,其中发展中国家宫颈癌人数占全球的 90%[1]。我国每年新发宫颈癌病例 13.15 万,死亡病例约 5.3 万,严重威胁我国女性的健康与生命[2]。临床上对不同分期宫颈癌患者的处理策略不同,对于确诊时即失去手术机会的中晚期患者,首选盆腔外照射放疗加铂类方案同步化疗和腔内后装放疗治疗[3-4]。四野盒式照射模式、调强放疗(intensity modulation radiation therapy,IMRT)是 2 种常用的盆腔外照射放疗方法,但何种方案最佳目前尚缺乏统一的标准,仍需进一步临床研究验证[5-6]。且靶区放疗剂量与肿瘤消退有关,在保证靶区足够剂量的同时,减少周围正常组织受照放疗剂量有助于降低不良反应的发生率。有研究发现,肿瘤新生血管形成是恶性肿瘤发生发展的基础[7-8]。现阶段关于不同放疗方案对肿瘤血管、靶区及正常组织受量的影响尚不明确。鉴于此,本研究选取 82 例宫颈癌患者,首次从肿瘤血管等角度,探讨 IMRT 与四野盒式照射分别联合腔内后装放疗对宫颈癌病灶消退的影响,以期加深对宫颈癌放化疗机制的认识,为临床诊治疾病提供参考,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取我院 2017 年 2 月至 2019 年 1 月收治的 82 例宫颈癌患者进行前瞻性研究,以随机数字表法分为对照组和观察组,每组 41 例,年龄 34 ~ 75 岁。组间年龄、Karnofsky 功能状态(Karnofsky performance status,KPS)评分、病理类型、BMI、肿瘤直径、国际妇产科联盟(international federation of gynecology and obstetrics,FIGO)分期、合并疾病等资料均衡可比($P>0.05$),见表 1。纳入标准:符合宫颈癌诊断标准[9];KPS 评分≥70 分;FIGO 分期≥Ⅱb 期;血小板 $>100\times10^9$/L;入组前无抗宫颈癌相关治疗史;无急性感染类疾病。排除标准:未完成治疗;中途失访;合并其他原发性恶性肿瘤;白细胞 $<4\times10^9$/L;肝肾功能不全;合并急性心脑血管疾病。本研究经我院伦理委员会审核通过,患者自愿签署知情同意书。

表 1 患者临床资料比较($n=41$)

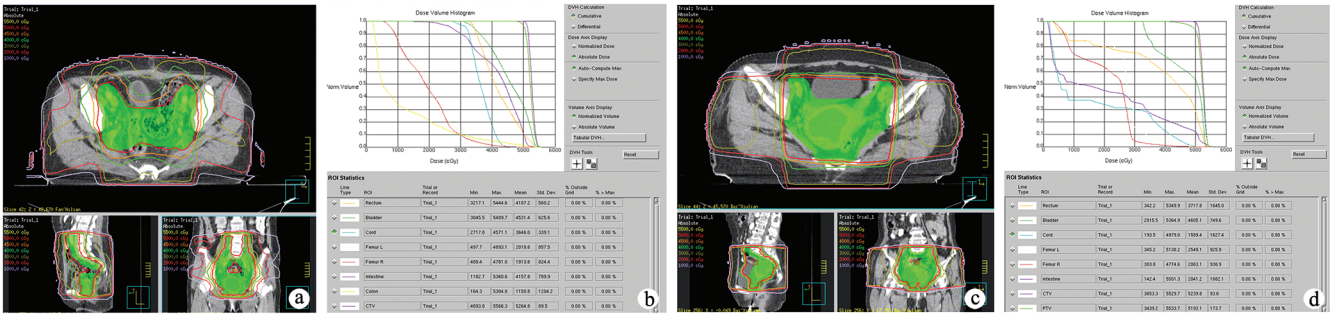
项目		观察组	对照组	$t/\chi^2/u$	P
年龄/岁		46.89 ± 6.32	47.02 ± 6.44	0.092	0.927
KPS 评分/分		79.65 ± 5.12	79.72 ± 5.08	0.062	0.951
BMI/(kg·m^{-2})		22.28 ± 2.04	22.32 ± 1.97	0.090	0.928
肿瘤直径/例(%)	<4 cm	29(70.73)	26(63.41)	0.497	0.481
	≥4 cm	12(29.27)	15(36.59)		
FIGO 分期/例(%)	Ⅱb	8(19.51)	6(14.63)	0.448	0.654
	Ⅲa	17(41.46)	16(39.02)		
	Ⅲb	9(21.95)	14(34.15)		
	Ⅳa	7(17.07)	5(12.20)		
病理类型/例(%)	鳞癌	25(60.98)	27(65.85)	0.210	0.647
	腺癌	16(39.02)	14(34.15)		
合并疾病/例(%)	高脂血症	6(14.63)	4(9.76)	0.456	0.499
	糖尿病	5(12.20)	7(17.07)	0.391	0.532
	心脏病	4(9.76)	2(4.88)	0.180	0.672
	高血压	1(2.44)	3(7.32)	0.263	0.608

1.2 方法

观察组:采用 IMRT 联合腔内后装放疗。体位固定:患者取仰卧位固定体位,在定位和每次治疗前,嘱患者充盈膀胱(尽可能做到最大限度),腹部热塑体膜固定,双手抱头。采用 CT 扫描机增强扫描自第 10 胸椎水平至坐骨结节下 5 cm 水平,层厚 5 cm,完成扫描后,传输信息至治疗计划系统。靶区和危及器官勾画:根据国际辐射单位和测量委员会 83 号报告[10],勾画大体肿瘤靶区、临床靶区(clinical target volume,CTV)和计划靶区(planning target volume,PTV),PTV 在 CTV 基础上除头脚方向外放 10 ~ 15 mm 外,其余方向外放 5 ~ 7 mm;危及器官包括膀胱、小肠、直肠、结肠、股骨头、骨髓、肾,勾画至 PTV 上下方向 3 cm,骨髓包括第 4、5 腰椎椎体、骶骨及全部髂骨。处方剂量与照射计划:采用逆向计划设计与 Pinnacle 技术系统 9.8 版本,PTV,50 Gy/25 次,要求 50 Gy 处方剂量覆盖 95% 靶区,5 ~ 7 野照射法;限定危及器官的剂量体积,膀胱 50% 的处方剂量包绕的体积百分比(V_{50})≤50%,小肠 V_{40}≤50%,直肠 V_{50}≤50%,结肠 V_{50}≤10%,股骨头 V_{50}≤5%,骨髓 V_{30}≤50%,脊髓最大剂量 <45 Gy,肾 V_{20}≤30%。腔内后装放疗:采用高剂量率 192 Ir 二维后装腔内治疗机,于 IMRT 15 次后开始实施,A 点为剂量参考点,每次 5 ~ 7 Gy,1 ~ 2 次/周,治疗当日不进行 IMRT,总剂量为 21 ~ 42 Gy。化疗:与放疗同步实施,

采用顺铂(广东岭南制药有限公司,国药准字H20183341),每次40~50 mg·m^{-2},每周1次,连续5周。CTV及危及器官勾画、靶区剂量曲线分布见图1a、b。

对照组:体位固定、靶区及危及器官勾画、处方剂量与照射计划均与观察组相同,照射方式采用CRT四野盒式照射加腔内后装放疗,放疗后化疗同观察组。对照组剂量分布图与剂量体积直方图(dose volume histogram,DVH)见图1c、d。



a:观察组靶区及剂量分布图;b:观察组DVH图;c:对照组靶区及剂量分布图;d:对照组DVH图

图1 靶区、剂量分布图及DVH图

1.3 血清肿瘤标志物及肿瘤血管形成指标检测

治疗前及治疗后2周、1个月分别采集患者肘部静脉血5 mL,3 000 r/min离心10 min,采用酶联免疫吸附法检测血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)、鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen,SCCA)、糖链抗原153(carbohydrate antigen 153,CA153),试剂盒均购于艾美捷科技有限公司;采用电化学发光法检测血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF),试剂盒购于山东一达生物科技有限公司;采用酶联免疫吸附法检测血清CD31、血管生成素-2(angiopoietin-2,Ang-2)、低氧诱导因子-1α(hypoxia inducible factor-1α,HIF-1α),试剂盒购于上海臻科生物科技有限公司。

1.4 观察指标

比较2组患者宫颈癌病灶消退情况,采用实体瘤疗效评价标准(1.1版)[11]进行评价,完全缓解:病灶消失,维持4周以上;部分缓解:病灶减少≥50%,维持4周以上;稳定:病灶减少<50%或增大<25%,无新发病灶,维持4周以上;进展:病灶增大≥25%。有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数×100%,疾病控制率=(完全缓解例数+部分缓解例数+稳定例数)/总例数×100%。比较2组患者放疗剂量,包括CTV、PTV、CTV处方剂量覆盖体积、达100%处方剂量的体积(V_{100})、达90%处方剂量的体积(V_{90})及小肠、直肠、膀胱、股骨头、骨髓的相应D_V(一定体积接受的最小受照剂量)和V_D(接受一定剂量照射的体积)。比较2组患者治疗前及治疗后2周、1个月血清肿瘤标志物:CEA、SCCA、CA153水平。比较2组患者治疗前及治疗后2周、1个月肿瘤血管形成指标:血清CD31、VEGF、Ang-2、HIF-1α水平。比较2组患者不良反应发生率,采用美国肿瘤放射治疗协作组放射反应评级标准和不良事件的常用术语标准4.0版[12]评估,统计时间为自放疗开始起3个月内,按照治疗过程中最严重的不良反应进行最终分级,包括1~5级,等级越高,不良反应越严重。对2组患者进行随访,比较无进展生存期(progression-free survival,PFS)、6个月及1年总生存率。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0统计学软件处理数据,计量资料(放疗剂量、肿瘤标志物、肿瘤血管形成指标)以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用t检验;计数资料(有效率、疾病控制率、不良反应)以率(%)表示,采用χ^2检验;等级资料采用*Ridit*检验,生存率采用*Kaplan-Meier*法和*Log-rank*检验,中位PFS采用*wilcoxon*检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 宫颈癌病灶消退情况比较

观察组患者治疗有效率、疾病控制率均高于对照组($P<0.05$),见表2。

表2 患者病灶消退情况比较[n=41,例(%)]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	有效	疾病控制
观察组	32(78.05)	6(14.63)	3(7.32)	0(0)	38(92.68)	41(100.00)
对照组	23(56.10)	4(9.76)	6(14.63)	8(19.51)	27(65.85)	33(80.49)
χ^2					8.978	6.787
P					0.003	0.009

2.2 血清肿瘤标志物比较

2组患者治疗前CEA、SCCA、CA153水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者治疗后2周及1个月CEA、SCCA、CA153水平均低于对照组($P<0.05$),见表3。

2.3 放疗剂量比较

2组患者小肠、直肠、膀胱中V_{10}、V_{20}、最大剂量比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组CTV、PTV、CTV处方剂量覆盖体积、V_{100}、V_{90}高于对照组,小肠、直肠、膀胱、股骨头、骨髓中V_{30}、V_{45}、平均剂量均低于对照组($P<0.05$);观察组股骨头及骨髓中V_{10}、V_{20}高于对照组($P<0.05$);2组股骨头、骨髓最大剂量比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表4。

表3 血清肿瘤标志物比较($\bar{x}\pm s$,$n=41$)

组别	CEA/(ng·mL^{-1})			SCCA/(μg·L^{-1})			CA153/(U·mL^{-1})		
	治疗前	治疗后2周	治疗后1个月	治疗前	治疗后2周	治疗后1个月	治疗前	治疗后2周	治疗后1个月
观察组	7.12±2.26	1.15±0.34	1.20±0.29	3.47±0.24	0.78±0.10	0.81±0.12	10.24±2.35	2.13±0.64	2.10±0.65
对照组	7.06±2.19	3.01±1.12	3.12±1.10	3.49±0.26	1.51±0.17	1.62±0.11	10.17±2.24	4.04±1.23	4.06±1.28
t	0.122	10.175	10.807	0.362	23.700	31.861	0.138	8.821	8.742
P	0.903	0.000	0.000	0.718	0.000	0.000	0.891	0.000	0.000

表4 放疗剂量比较($\bar{x}\pm s$,$n=41$)

放疗剂量		观察组	对照组	t	P
CTV/Gy		48.29±0.48	47.80±0.51	4.780	0.000
PTV/Gy		48.18±0.50	47.55±0.46	5.937	0.000
CTV处方剂量覆盖体积/%		98.24±0.10	96.85±0.12	56.979	0.000
V_{100}/%		93.72±0.64	56.79±7.29	4.230	0.000
V_{90}/%		99.64±0.32	89.55±6.28	10.275	0.000
小肠剂量学	V_{10}/%	74.51±9.06	72.28±8.15	1.172	0.245
	V_{20}/%	66.87±9.27	67.15±9.42	0.136	0.892
	V_{30}/%	35.21±3.52	62.24±9.08	17.773	0.000
	V_{45}/%	3.15±1.02	50.16±8.11	36.626	0.000
	最大剂量/Gy	50.98±0.62	51.05±0.54	0.545	0.587
	平均剂量/Gy	24.66±2.97	32.72±3.85	10.614	0.000
直肠剂量学	V_{10}/%	99.07±0.75	99.05±0.80	0.117	0.907
	V_{20}/%	99.85±0.51	99.62±0.71	1.685	0.096
	V_{30}/%	97.24±0.81	98.11±0.65	5.364	0.000
	V_{45}/%	4.69±1.05	95.66±3.28	169.134	0.000
	最大剂量/Gy	49.86±1.60	50.12±1.32	0.803	0.425
	平均剂量/Gy	38.34±1.07	48.11±1.24	38.196	0.000
膀胱剂量学	V_{10}/%	99.54±0.30	99.51±0.32	0.438	0.663
	V_{20}/%	99.41±0.35	99.32±0.36	1.148	0.255
	V_{30}/%	89.15±3.44	99.17±0.42	18.514	0.000
	V_{45}/%	3.95±1.12	99.07±0.41	514.049	0.000
	最大剂量/Gy	49.97±1.18	50.29±1.26	1.187	0.239
	平均剂量/Gy	37.28±1.35	49.27±1.39	39.621	0.000
股骨头剂量学	V_{10}/%	94.70±3.09	56.61±13.29	17.875	0.000
	V_{20}/%	57.95±10.28	46.75±11.83	4.576	0.000
	V_{30}/%	21.54±8.95	39.82±10.55	8.460	0.000
	V_{45}/%	1.02±0.31	18.15±5.76	19.015	0.000
	最大剂量/Gy	43.19±7.11	44.35±6.79	0.757	0.415
	平均剂量/Gy	38.45±2.55	39.81±2.17	2.601	0.011
骨髓剂量学	V_{10}/%	98.75±1.98	85.15±3.12	23.566	0.000
	V_{20}/%	91.88±5.23	75.04±4.62	15.452	0.000
	V_{30}/%	28.95±5.25	72.04±4.86	38.566	0.000
	V_{45}/%	2.88±1.39	69.88±4.76	66.515	0.000
	最大剂量/Gy	49.66±3.16	49.48±7.53	0.141	0.888
	平均剂量/Gy	23.86±1.03	32.56±10.32	5.371	0.000

2.4 肿瘤血管形成指标比较

2组患者术前CD31、VEGF、Ang-2、HIF-1α水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者治疗后2周及1个月CD31、VEGF、Ang-2、HIF-1α水平显著低于对照组($P<0.05$),见表5。

2.5 不良反应比较

2组患者消化系统不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者泌尿系统、血液系统不良反应发生率均低于对照组($P<0.05$),见表6。

2.6 PFS、6个月及1年总生存率比较

观察组患者中位PFS长于对照组($P<0.05$);2组患者6个月总生存率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者1年总生存率高于对照组($P<0.05$),见表7。

3 讨论

目前根治性放疗是无法进行手术治疗的宫颈癌患者的有效治疗方法之一,监测肿瘤标志物CEA、SCCA、CA153可观测放疗的效果。本研究结果显示,观察组患者治疗有效率、疾病控制率均高于对照组,治疗后2周及1个月CEA、SCCA、CA153水平均低于对照组,中位PFS长于对照组,1年总生存率高于对照组,表明IMRT联合腔内后装放疗治疗宫颈癌,能降低肿瘤标志物水平,提升放疗疗效,获得较满意的短期和中期预后效果。刘艳等[13]的研究发现,IMRT治疗宫颈癌肿瘤的缓解率、2年生存率均高于常规放疗,本研究结果与之相似。

宫颈癌放射照射野内包含一定体积的直肠、膀胱等部位正常组织。本研究结果显示,与对照组相比,观察组CTV、PTV、CTV处方剂量覆盖体积、V_{100}、V_{90}较高,而周围正常组织小肠、直肠、膀胱、股骨头、骨髓中V_{30}、V_{45}、平均剂量较低,提示IMRT联合腔内后装放疗

表 5 肿瘤血管形成指标比较($\bar{x}\pm s$,$n=41$)

组别	CD31/(ng·mL^{-1})			VEGF/(pg·mL^{-1})		
	治疗前	治疗后 2 周	治疗后 1 个月	治疗前	治疗后 2 周	治疗后 1 个月
观察组	72.35±16.98	40.59±10.04	42.34±8.78	216.87±37.68	104.87±22.74	110.31±19.42
对照组	71.62±18.16	51.77±11.36	54.88±10.19	220.16±40.29	135.83±25.11	148.76±20.69
t	0.188	4.722	5.970	0.382	5.852	8.676
P	0.851	0.000	0.000	0.704	0.000	0.000
组别	Ang-2/(ng·mL^{-1})			HIF-1α/(pg·mL^{-1})		
	治疗前	治疗后 2 周	治疗后 1 个月	治疗前	治疗后 2 周	治疗后 1 个月
观察组	83.24±21.77	38.58±12.26	40.19±11.64	158.76±28.54	97.68±10.48	106.49±12.23
对照组	81.95±20.82	49.49±10.35	53.34±10.09	160.05±29.17	122.36±13.19	137.80±15.07
t	0.274	4.354	5.466	0.202	9.377	10.330
P	0.785	0.000	0.000	0.840	0.000	0.000

表 6 不良反应比较[$n=41$,例(%)]

组别	消化系统				泌尿系统				血液系统			
	1 级	2 级	3 级	总发生	1 级	2 级	3 级	总发生	1 级	2 级	3 级	总发生
观察组	10(24.39)	2(4.88)	0(0)	12(29.27)	2(4.88)	0(0)	0(0)	2(4.88)	1(2.44)	0(0)	0(0)	1(2.44)
对照组	11(26.83)	3(7.32)	2(4.88)	16(39.02)	5(12.20)	2(4.88)	2(4.88)	9(21.95)	7(17.07)	1(2.44)	0(0)	8(19.51)
χ^2				0.868				5.145				4.493
P				0.352				0.023				0.034

表 7 患者 PFS、6 个月及 1 年总生存率比较($n=41$)

组别	PFS/月	6 个月总生存率/%	1 年总生存率/%
观察组	11.8(3.7~17.2)	90.24	87.80
对照组	9.5(3.1~14.2)	78.05	65.85
χ^2	7.914	2.375	5.492
P	0.005	0.123	0.019

能提高靶区内放疗剂量,减少危及器官受照剂量。崔小妹等[14]的研究发现,IMRT 联合腔内后装放疗危及器官的受照剂量明显少于常规放疗,本研究结果与之一致。常规四野盒式放疗,给予常规或接近常规分割剂量,仅能照射比较规则的几个形状,但患者病灶形状多为不规则,应用规则的照射野照射不规则靶区,常因包含过多的正常组织,导致周围正常组织与肿瘤组织对放疗剂量吸收相似,引起不良反应[15-16]。IMRT 是一种精准放疗策略,不仅能实现照射野形状与靶区的投影形状一致,且外射野内各点输出剂量率还能按要求进行调整,PTV 边缘可形成非常陡峭的剂量梯度,从而保证靶区剂量均匀,有利于增强对肿瘤病灶杀灭作用,并能缩小周围正常组织接受高剂量照射的体积,降低不良反应发生率[17-19]。同时 IMRT 辐射野内剂量强度可按照要求进行调节,根据危及器官与靶区的组织解剖学关系调节射束强度,单个辐射野内剂量分布不均匀,但整个靶区体积内剂量分布较均匀,这使危及器官、周围邻近组织的受照剂量明显降低,治疗增益比增加,故更适宜于宫颈癌淋巴引流区域等凹形复杂靶区,从而更好地完成常规放疗难以完成的复杂治疗计划。此外,与常规放疗相比,IMRT 增加了加速器的跳数,并包括更多的辐射野,可使更多的正常组织暴露于低剂量线之下。以往大多报道忽视或未重视接受低剂量照射的体积,鉴于此,本研究增加了对 V_{10}、V_{20}的检测,结果发现,组间小肠、直肠、膀胱中 V_{10}、V_{20}、最大剂量比较无显著差异,提示 IMRT 并未增加小肠、直肠、膀胱接受低剂量照射的体积。但观察组股骨头及骨髓中 V_{10}、V_{20}高于对照组,提示股骨头、骨髓接受低剂量照射的体积增加,临床上应注意给予防护。

CD31 广泛分布于内皮细胞之间的连接处,可维持内皮细胞连接的完整性,并能在炎症或血栓形成后迅速恢复血管通透性屏障,是一种特异性和敏感性较高的内皮细胞标记物,在血管生成中起到重要作用[20]。VEGF、Ang-2 均为调节血管内皮生长的因子,能通过松解血管结构、破坏血管稳定性等途径促进血管新生[21-22]。HIF-1α 是应答缺氧应激的关键因子,当肿瘤细胞氧气浓度下降时,HIF-1α 的含量即上升,同时促进 VEGF、Ang-2 等表达,以介导血管新生[23]。有资料显示,高表达 VEGF、CD31 的结肠癌患者预后较差[24]。采用双特异性抗体靶向 VEGF、Ang-2,使 VEGF、Ang-2 表达降低,可抑制肿瘤细胞的增殖[25]。本研究显示,IMRT 联合腔内后装放疗能有效降低 CD31、VEGF、Ang-2、HIF-1α 表达,抑制新生血管形成,阻断病灶血液供给,使肿瘤组织营养衰竭而萎缩、凋亡,这可能是两者联合发挥抗癌作用的机制之一。值得注意的是,本研究中宫颈癌患者采用顺铂化疗,化疗方案可能会不同程度影响患者血清肿瘤标志物和肿瘤血管形成指标,但 2 组均接受了化疗,且化疗方案相同,因此,可提高组间各指标的可比性。本研究不足之处在于随访时间较短,且病例数较少,有待后续延长随访时间、增加样本量进行进一步的探讨。

综上所述,IMRT 联合腔内后装放疗治疗宫颈癌能提高靶区内放疗剂量,减少危及器官受照剂量,促进病灶消退,抑制肿瘤血管形成,延长中位 PFS,提高 1 年总生存率,降低不良反应发生率,可作为不能手术宫颈癌患者的一种有效疗法。

[参考文献]

[1] Shrestha AD, Neupane D, Vedsted P, et al. Cervical cancer prevalence, incidence and mortality in low and middle income countries: a systematic review[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(2): 319 - 324. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.2.319.

[2] 刘 萍. 中国大陆 13 年宫颈癌临床流行病学大数据评价[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(1): 41 - 45. doi: 10.19538/j.fk2018010111.

[3] Tan Mbbs Mrcp Frcr Md LT, Tanderup PhD K, Kirisits PhD C, et al. Image-guided adaptive radiotherapy in cervical cancer[J]. Semin Radiat Oncol, 2019, 29(3): 284 - 298. doi: 10.1016/j.semradonc.2019.02.010.

[4] Naga Ch P, Gurram L, Chopra S, et al. The management of locally advanced cervical cancer[J]. Curr Opin Oncol, 2018, 30(5): 323 - 329. doi: 10.1097/CCO.0000000000000471.

[5] 唐世强,邱小平,陈文韬,等. 宫颈癌术后不同射野数调强放射治疗与四野三维适形放射治疗的剂量学比较[J]. 中国医学物理学杂志, 2018, 35(2): 183 - 186. doi: 10.3969/j.issn.1005 - 202X.2018.02.012.

[6] Li Y, Wang J, Tan L, et al. Dosimetric comparison between IMRT and VMAT in irradiation for peripheral and central lung cancer[J]. Oncol Lett, 2018, 15(3): 3735 - 3745. doi: 10.3892/ol.2018.7732.

[7] Lu Y, Qin T, Li J, et al. MicroRNA-140-5p inhibits invasion and angiogenesis through targeting VEGF-A in breast cancer[J]. Cancer Gene Ther, 2017, 24(9): 386 - 392. doi: 10.1038/cgt.2017.30.

[8] Pang L, Wang J, Fan Y, et al. Correlations of TNM staging and lymph node metastasis of gastric cancer with MRI features and VEGF expression[J]. Cancer Biomark, 2018, 23(1): 53 - 59. doi: 10.3233/CBM - 181287.

[9] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南(试行)[J]. 慢性病学杂志, 2013, 5(6): 37 - 46. doi: 10.3969/j.issn.1674 - 7372.2013.08.010.

[10] Grégoire V, Mackie TR. State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83)[J]. Cancer Radiother, 2011, 15(6 - 7): 555 - 559. doi: 10.1016/j.canrad.2011.04.003.

[11] 周 彬,傅辰春,孙新臣,等. 老年食管鳞癌患者单纯放疗和同步放化疗的有效性和安全性比较[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(2): 161 - 166. doi: 10.3969/j.issn.1009 - 0460.2020.02.012.

[12] 皋文君,刘砚燕,袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统——通用不良反应术语标准 4.0 版[J]. 肿瘤, 2012, 32(2): 142 - 144. doi: 10.3781/j.issn.1000 - 7431.2012.02.013.

[13] 刘 艳,张 洁,佐合拉古丽·木塔力甫,等. 宫颈癌常规放疗与图像引导的调强放疗近期并发症及疗效的对比[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(2): 211 - 214. doi: 10.3969/j.issn.1006 - 5725.2016.02.013.

[14] 崔小妹,钱立庭,崔亚云,等. 中晚期宫颈癌适形调强放疗联合三维腔内后装放疗的剂量学初步研究[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(1): 34 - 37. doi: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2019.01.006.

[15] Sauter M, Lombriser N, Bütikofer S, et al. Improved treatment outcome and lower skin toxicity with intensity-modulated radiotherapy *vs*. 3D conventional radiotherapy in anal cancer. Verbessertes Behandlungsergebnis und geringere Hauttoxizität mit der intensitätsmodulierten Strahlentherapie im Vergleich zur dreidimensionalen konventionellen Strahlentherapie beim Analkarzinom[J]. Strahlenther Onkol, 2020, 196(4): 356 - 367. doi: 10.1007/s00066 - 019 - 01534 - 6.

[16] Peyraga G, Caron D, Lizee T, et al. Digestive toxicities after palliative three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) for cervicothoracic spinal metastases[J]. Support Care Cancer, 2018, 26(6): 1897 - 1903. doi: 10.1007/s00520 - 017 - 4001 - 4.

[17] Deng X, Han C, Chen S, et al. Dosimetric benefits of intensity-modulated radiotherapy and volumetric-modulated arc therapy in the treatment of postoperative cervical cancer patients[J]. J Appl Clin Med Phys, 2017, 18(1): 25 - 31. doi: 10.1002/acm2.12003.

[18] Ghosh G, Gupta G, Malviya A, et al. Comparison three-dimensional conformal radiotherapy versus intensity modulated radiation therapy in local control of head and neck cancer[J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(6): 1412 - 1417. doi: 10.1186/1748 - 717X - 7 - 197.

[19] Liu X, Wang W, Meng Q, et al. Extended-field intensity-modulated radiation therapy combined with concurrent chemotherapy for cervical cancer with para-aortic lymph nodes metastasis[J]. Jpn J Clin Oncol, 2019, 49(3): 263 - 269. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182749114.

[20] Rask L, Høgdall CK, Kjaer SK, et al. Association of CD31 and p53 with survival of ovarian cancer patients[J]. Anticancer Res, 2019, 39(2): 567 - 576. doi: 10.21873/anticanres.13149.

[21] Di Tacchio M, Macas J, Weissenberger J, et al. Tumor vessel normalization, immunostimulatory reprogramming, and improved survival in glioblastoma with combined inhibition of PD-1, Angiopoietin-2, and VEGF[J]. Cancer Immunol Res, 2019, 7(12): 1910 - 1927. doi: 10.1158/2326 - 6066.CIR - 18 - 0865.

[22] González-González A, González A, Alonso-González C, et al. Complementary actions of melatonin on angiogenic factors, the angiopoietin/Tie2 axis and VEGF, in co-cultures of human endothelial and breast cancer cells[J]. Oncol Rep, 2018, 39(1): 433 - 441. doi: 10.3892/or.2017.6070.

[23] Li H, Jia Y, Wang Y. Targeting HIF-1α signaling pathway for gastric cancer treatment[J]. Pharmazie, 2019, 74(1): 3 - 7. doi: 10.1691/ph.2019.8674.

[24] Mohamed SY, Mohammed HL, Ibrahim HM, et al. Role of VEGF, CD105, and CD31 in the prognosis of colorectal cancer cases[J]. J Gastrointest Cancer, 2019, 50(1): 23 - 34. doi: 10.1007/s12029 - 017 - 0014 - y.

[25] Hidalgo M, Martinez-Garcia M, Le Tourneau C, et al. First-in-human phase I study of single-agent vanucizumab, a first-in-class bispecific anti-angiopoietin-2/Anti-VEGF-A antibody, in adult patients with advanced solid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(7): 1536 - 1545. doi: 10.1158/1078 - 0432.CCR - 17 - 1588.

(编辑:龙小芬)