

近距离放疗在中晚期宫颈癌治疗中的现状及意义

巴提玛·库山, 李小文*

新疆医科大学附属肿瘤医院妇科肿瘤放射治疗二病区, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年3月9日; 录用日期: 2024年4月2日; 发布日期: 2024年4月9日

摘要

对于有中晚期宫颈癌或手术条件较差, 以及存在多种病理危险因素的病人来说, 放射治疗起着核心作用。放射治疗有外照射治疗和近距离放射治疗。对于肿瘤原发灶, 近距离治疗表现出明显的优势。近距离放射治疗是通过放置含有放射性同位素的源来发挥作用, 这些同位素可以在指定的距离内发射辐射。在消除和缩小肿瘤的同时, 最大限度保护了正常组织, 减轻了放射治疗副反应。近年来, 随着现代影像技术和图像处理技术的发展和普及, 国内外逐步将四维成像技术应用于宫颈癌的近距离放疗中。组织间插植联合腔内近距离放疗的临床近期疗效及优势也不断被证实。本文旨在介绍近距离放射治疗技术及治疗方式的进展, 主要回顾图像引导的近距离放疗及组织间插植联合腔内近距离放疗的应用情况。

关键词

宫颈癌, 近距离放疗, 图像引导的近距离放疗, 组织间插植联合腔内放疗

The Current Status and Significance of Close-Range Radiotherapy in the Treatment of Advanced Cervical Cancer

Batima Kushan, Xiaowen Li*

The Second Radiotherapy Department for Gynecologic Oncology at the Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Mar. 9th, 2024; accepted: Apr. 2nd, 2024; published: Apr. 9th, 2024

Abstract

For patients with advanced or late-stage cervical cancer, or those with poor surgical conditions and multiple pathological risk factors, radiation therapy plays a crucial role. Radiation therapy includes

*通讯作者。

external beam radiation therapy and brachytherapy. Brachytherapy demonstrates significant advantages for the primary tumor site. It involves the placement of sources containing radioactive isotopes, which emit radiation within a specified distance. This approach maximizes the protection of normal tissues while eliminating and shrinking the tumor, thereby reducing the side effects of radiation therapy. In recent years, with the development and popularization of modern imaging and image processing technologies, domestic and foreign institutions have gradually applied four-dimensional imaging technology to brachytherapy for cervical cancer. The clinical short-term efficacy and advantages of interstitial brachytherapy combined with intracavitary brachytherapy have been continuously confirmed. This article aims to introduce the progress of brachytherapy technology and treatment methods, focusing on the application of image-guided brachytherapy and interstitial brachytherapy combined with intracavitary brachytherapy.

Keywords

Cervical Cancer, Brachytherapy, Image-Guided Brachytherapy, Interstitial Brachytherapy Combined with Intracavitary Brachytherapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

据统计, 2020 年我国新发宫颈癌病例数高达 11 万例, 使宫颈癌在女性恶性肿瘤中排名第 6 位。同时因宫颈癌而死亡的病例数也达到 6 万例, 在女性肿瘤致死案例中排名第 7 位。对女性的健康构成了严重威胁[1]。大部分宫颈癌患者在发现时已是中晚期, 中晚期宫颈癌局部病变大, 标准治疗下复发和转移率高, 生存率低[2]。近距离治疗是中晚期宫颈癌患者治疗过程不可或缺的部分, 即使是最精确的外放射治疗, 也不能在不降低无进展和总体生存率的情况下替代近距离放射治疗[3]。近年来不断在实践中发展出使用不同的近距离放疗技术及治疗方式, 本文将针对不同近距离放疗技术及治疗方式的现状及其意义进行综述。

2. 宫颈癌放疗现状

宫颈癌占全球女性癌症比例的很大一部分, 其中低收入和中等收入国家占了很高的比例, 在资源充足的国家, 服务不足的人口可能会导致宫颈癌发病率更高, 结果也更差。对于早期宫颈癌, 首选手术治疗, 根据疾病分期和宫颈癌扩散程度可以选择宫颈锥切术、单纯全子宫切除术或根治性子宫颈切除术[4]。但是, 对于大于 2 厘米(或有淋巴血管受累)的肿瘤可建议术前近距离放疗。此外, 预后不佳的组织学特征(淋巴结受累、肿瘤切除边缘或旁系受累), 需要术后补充放化疗。对于中晚期或复发的宫颈癌, 现国际上公认的中晚期宫颈癌的标准治疗模式为体外照射 + 同步化疗 + 近距离治疗, 体外照射放疗主要用来控制盆腔内的病灶, 近距离放疗则主要用来提高局部的剂量, 增加肿瘤的控制机会。一旦获得了理想的减瘤效果, 可在外照射后开始近距离治疗, 在治疗的 2~5 周时通常可出现充分开始的宫颈癌回缩, 具体取决于就诊时肿瘤分期和大小以及对治疗的反应。

3. 近距离放疗技术的进展

3.1. 二维近距离放疗

传统的二维近距离放疗是基于 X 射线成像技术, 在评估宫颈原发病灶剂量时, 以 A 点作为剂量参考

点(A点一般情况下为宫颈外口上2厘米旁开2厘米处,但当穹隆较深或宫颈肿瘤较大突入阴道时建议A点为阴道双侧穹隆上2厘米旁开2厘米)进行治疗。然而,A点剂量系统没有考虑到患者的特定因素,如肿瘤大小、解剖结构或风险器官剂量,导致对于体积较大的肿瘤而言,处方剂量线无法完全包围肿瘤,从而使得肿瘤区域的剂量不足;而对于体积较小的肿瘤,处方剂量线则会包括一部分正常组织器官,导致严重的放射性损伤,进而降低患者的生活质量。

3.2. 三维近距离放疗

由于三维近距离放疗考虑了靶区适形度、危及器官保护以及局部高剂量分布等因素,相比传统的二维近距离放疗有了显著优势。例如,Derks [5]等人回顾性分析了126名FIGO分期IB-IVA宫颈癌患者,该患者们在1997年1月至2016年7月期间接受初次放射或放化疗,随后进行近距离放射治疗,其中,35名接受二维近距离放疗,91名接受三维近距离放疗。结果显示三维技术比二维技术有更好的局部控制和总体生存趋势($p = 0.05$)。放疗毒性从二维组的17%下降到三维组的12%。用于中晚期宫颈癌的三维近距离放疗的首选成像技术是计算机断层扫描(CT)和磁共振成像(MRI)。2011年,GEC-ESTRO妇科网络发布了基于MRI使IMAGIGABT的建议IV [6]。MRI的优势在于软组织对比,以及将宫颈癌与正常子宫和邻近组织区分开来,可使临床医师更准确地勾画出临床靶体积,可减少不良反应发生率并减轻不良反应的严重程度。NCCN指南推荐MRI作为确定晚期肿瘤患者软组织和子宫旁病变的最佳成像方式[7]。CT是MRI另一个有吸引力的替代品,CT是Hounsfield和Cormack于1971年发明,但直到1990年代才被用于近距离治疗的计划中[8]。由于经济、实用性等原因,目前我国各大医院及放疗中心多配备CT定位机,因此,目前国内大部分医院都在应用CT引导的三维近距离放疗。

3.3. 四维近距离放疗

在近距离放疗过程中,随着治疗时间的推移,宫颈癌的大小、形状以及周围器官的位置都会发生变化。为了实现更加精准的治疗效果,需要根据这些变化对每次治疗的靶区和计划进行相应调整。这种治疗方式在三维基础上引入了时间维度,被称为四维近距离治疗,也被称为图像引导的自适应近距离治疗(image-guided adaptive brachytherapy,简称IGABT),通过图像引导的出现,目标和危险器官都得到了更好的可视化,可以准确定义治疗目标并优化其覆盖范围,同时有效地保护周围有风险的器官。Singha [9]等人对2010~2019年12月期间在北方癌症护理中心接受治疗性放疗±化疗的213名国际妇产科联合会IB-IVA期宫颈癌患者进行了回顾性分析,结果显示,IGABT不仅在改善局部区域控制方面非常有效,而且为这些妇女提供了高质量的生存机会,与辐射相关的膀胱和肠道毒性显著下降。根据欧洲妇科肿瘤学会、欧洲放射治疗和肿瘤学会和欧洲病理学会[10]的建议,图像引导的自适应近距离放射治疗已成为欧洲新的护理标准,并被纳入美国放射肿瘤学会宫颈癌指南[11]。

3.4. 人工智能在近距离治疗中的应用

人工智能(AI)在宫颈癌近距离治疗中的应用正在逐渐增加,并对提高治疗效果和患者生活质量有着巨大的潜力。首先,AI可以帮助更准确地定位肿瘤,提高放射治疗的精确度。通过使用机器学习算法处理医学影像资料,AI能够检测出微小的肿瘤或变化,这对于传统方法来说可能很难察觉。此外,AI能够根据患者的具体情况和肿瘤特性,制定个性化的治疗方案。比如,确定最佳的放射剂量和治疗时间,以取得最好的治疗效果。其次,AI可以通过分析数据,预测患者对治疗的反应和可能的副作用,从而帮助医生及时调整治疗方式和剂量。例如,Wei-Chih Shen [12]等人通过使用一个深度学习模型对接受近距离放疗的中晚期宫颈癌患者的预后进行预测,得出了该模型能够预测宫颈癌患者的治疗结果的结论。最后AI能够自动处理一些繁琐的工作流程可以帮助医生追踪患者的康复进程并及时发现可能的并发症,从而

实现早期干预和治疗。然而,我们也需要注意到 AI 并不能取代医生的专业判断和人文关怀,而应作为一个有益的工具来辅助医疗工作。

4. 近距离放疗方式的进展

4.1. 单纯腔内近距离放疗

单纯腔内近距离放疗(ICBT) 100 多年前首次用于治疗中晚期宫颈癌,它一个辐射传输系统,围绕着子宫颈管和阴道源生成了典型的梨形等剂量分布。它可以在宫颈中心区域产生更高的剂量,并迅速降低周围剂量以保护邻近结构。此外,子宫和上阴道的高耐受性使这种做法可行且安全。通过利用这种属性,经典的 ICBT 对适应性肿瘤提供了出色的局部控制率。但是对于大肿瘤、肿瘤体积小但位置偏心、形态不规则的瘤单纯腔内放疗难以达到理想的剂量分布。

4.2. 组织间插植近距离放疗

组织间插植近距离放疗(ISBT)是指将放射源植入到肿瘤组织中的治疗方法。应用于宫颈癌指用会阴模板或施源器经阴道途径把插植针置入病灶内或(和)周围组织进行治疗的方法[13]。与其他形式的放疗不同,ISBT 允许医生直接在肿瘤区域内提供高剂量的辐射,而对周围健康组织的辐射剂量相对较少。这可以增加治疗的有效性,并减少副作用的风险。尤其是对于广泛、深部或不规则形状的肿瘤,以及在 ICBT 不能实施或者解剖学上有利于插植的情况下可以最大限度提高靶区剂量和减少正常器官剂[14]。Kokabu [15]等人通过研究证明 ISBT 在治疗体积大的中晚期宫颈癌可获出得色的局部和盆腔控制率。李小文[16]等人也通过探讨得出在宫颈癌 ISBT 计划设计中,膀胱壁、直肠壁受照剂量明显低于传统腔内放疗。对膀胱、直肠损伤减少,从而可能降低膀胱、直肠并发症发生概率的结论。然而,值得注意的是,组织间插植放疗也会带来一定的副作用,包括腹痛、排便问题、性功能障碍等。此外,这种治疗需要专门的训练和技术支持,因此并非所有医疗机构都提供这种服务。

4.3. 组织间插植联合腔内近距离放疗

目前,大多数近距离放射治疗都是在高剂量率(HDR)下进行的,因为 HDR 近距离放射治疗放疗时间相对较短,不需要辐射屏蔽病房,并且可以轻松地图像引导优化。由于 ISBT 是高度侵入性的,使用受到了限制。组织间插植联合腔内近距离放疗(HBT)被引入到了宫颈癌的肿瘤中,以弥补 ICBT 的缺点,同时整合 ISBT 的优点。HBT 是用多针/管插入大体肿瘤的先进技术。通常被考虑用于肿瘤体积大或腔内应用不容易接近的患者。已经有很多研究提出了 HBT 治疗有效性,例如, Yoshida [17]人通过一项模拟研究证明,高危临床靶体积(HR CTV) $4 \times 3 \times 3$ cm 似乎是一个阈值体积,对于较小的临床靶体积,ICBT 是更好的选择。在较大的临床靶体积上,ISBT 或 HBT 是更好的选择。多项研究表明 HBT 通过提高目标体积覆盖率和降低危及器官(膀胱、直肠、乙状结肠)剂量来提高治疗率[18]。但不得不说,HBT 的实施速度很慢,尽管有能力执行 HBT 的机构的数量正在逐渐增加,但大多数机构仍然无法在日常实践中执行这 HBT,可能是由于其侵犯性以及对其医师的要求比较高。

5. 宫颈癌放疗副作用

宫颈癌放射治疗会导致急性(自限性)和长期副作用。急性副作用包括:疲劳、放疗皮肤区域的干燥、恶心、呕吐、腹泻或便秘、尿频、尿痛等,短时间内可缓解。长期副作用可能在治疗结束后数月、数年甚至永久出现。包括:长期的胃肠道问题,如腹泻、便秘或小肠综合症;长期膀胱炎和尿频等。而近距离放疗在一定程度上可以减轻这些副反应,改善患者生存质量。

6. 展望

近几十年来, 近距离放射治疗取得了重大进展。经历了从最早的二维技术到四维技术, 从单纯腔内放疗到组织间插植联合腔内放疗的发展历程, 预期未来将会有更精确、更有效的放疗设备和技术出现, 实现更个性化的治疗, 实现在最大限度杀灭肿瘤的同时, 最大限度降低放疗副反应, 大幅度提高患者的生存质量。总之, 近距离放疗是一个非常活跃的研究领域, 其中充满了挑战和机遇。随着技术的不断进步, 我们有理由相信, 近距离放疗将在未来的癌症治疗中发挥更重要的作用。

参考文献

- [1] Zhang, H., *et al.* (2022) Surgical Staging of Locally Advanced Cervical Cancer: Current Status and Research Progress. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 940807. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.940807>
- [2] Sung, H., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [3] Georg, D., Kirisits, C., Hillbrand, M., *et al.* (2008) Image-Guided Radiotherapy for Cervix Cancer: High-Tech External Beam Therapy versus High-Tech Brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **71**, 1272-1278. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.03.032>
- [4] 李静, 索红燕, 孔为民. 《国际妇产科联盟(FIGO) 2018 癌症报告: 宫颈癌新分期及诊治指南》解读[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(6): 646-649.
- [5] Derks, K., *et al.* (2018) Impact of Brachytherapy Technique (2D versus 3D) on Outcome Following Radiotherapy of Cervical Cancer. *Journal of Contemporary Brachytherapy*, **10**, 17-25. <https://doi.org/10.5114/jcb.2018.73955>
- [6] Dimopoulos, J.C.A., *et al.* (2012) Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic Principles and Parameters for MR Imaging within the Frame of Image Based Adaptive Cervix Cancer Brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology*, **103**, 113-122. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.12.024>
- [7] Koh, W.-J. (2019) Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **17**, 977-1007.
- [8] Ambrose, J. and Hounsfield, G. (1973) Computerized Transverse Axial Tomography. *The British Journal of Radiology*, **46**, 148.
- [9] Singhal, S.L., *et al.* (2022) Magnetic Resonance Imaging-Guided Adaptive Brachytherapy for the Treatment of Cervical Cancer and Its Impact on Clinical Outcome. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, **34**, 442-451. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2022.01.039>
- [10] David, C., *et al.* (2018) The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer. *Radiotherapy and Oncology*, **127**, 404-406. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.03.003>
- [11] Chino, J., *et al.* (2020) The ASTRO Clinical Practice Guidelines in Cervical Cancer: Optimizing Radiation Therapy for Improved Outcomes. *Gynecologic Oncology*, **159**, 607-610. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.09.015>
- [12] Shen, W.-C., Chen, S.-W., Wu, K.-C., *et al.* (2019) Prediction of Local Relapse and Distant Metastasis in Patients with Definitive Chemoradiotherapy-Treated Cervical Cancer by Deep Learning from [¹⁸F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *European Radiology*, **29**, 6741-6749. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06265-x>
- [13] 谭华艳, 卢敏, 邓焯, 等. 宫颈癌三维后装近距离治疗技术研究进展[J]. 中国辐射卫生, 2021, 30(3): 371-376. <https://doi.org/10.13491/j.issn.1004-714x.2021.03.022>
- [14] Liu, Z.-S. (2017) Computed Tomography-Guided Interstitial Brachytherapy for Locally Advanced Cervical Cancer: Introduction of the Technique and a Comparison of Dosimetry with Conventional Intracavitary Brachytherapy. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, **27**, No. 4.
- [15] Kataoka, T., Masui, K., Tarumi, Y., *et al.* (2022) 3D-Image-Guided Multi-Catheter Interstitial Brachytherapy for Bulky and High-Risk Stage IIB-IVB Cervical Cancer. *Cancers (Basel)*, **14**, 1257. <https://doi.org/10.3390/cancers14051257>
- [16] 李小文, 高冬梅, 阿依努尔·色义提. 宫颈癌 CT 引导的三维插植腔内后装放疗中膀胱壁、直肠壁受照剂量的评价[J]. 新疆医科大学学报, 2014, 37(10): 1329-1333.
- [17] Yoshida, K., Yamazaki, H. and Kotsuma, T. (2016) Simulation Analysis of Optimized Brachytherapy for Uterine Cervical Cancer: Can We Select the Best Brachytherapy Modality Depending on Tumor Size. *Brachytherapy*, **15**, 57-64.

- <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2015.10.002>
- [18] Li, F., Lu, S.C. and Zhao, H.F. (2020) Three-Dimensional Image-Guided Combined Intracavitary and Interstitial High-Dose-Rate Brachytherapy in Cervical Cancer: A Systematic Review. *Brachytherapy*, **20**, 85-94.
<https://doi.org/10.1016/j.brachy.2020.08.007>