

在线自适应放疗技术治疗局部进展期宫颈癌一例

王光宇¹, 晏俊芳¹, 汪之群¹, 张宇¹, 孙显松¹, 李晶³,
李文博¹, 杨波¹, 张福泉^{1,2}

中国医学科学院北京协和医院¹ 放射治疗科² 疑难重症及罕见病国家重点实验室 北京 100730

³ 瓦里安医疗系统公司, 北京 100176

通信作者: 晏俊芳, E-mail: yanjunfang@pumch.cn

【摘要】 在线自适应放疗技术是继调强放疗技术后的革命性进步, 目前国内首个基于迭代锥形束 CT (iterative cone beam computed tomography, iCBCT) 的人工智能在线自适应放疗平台在北京协和医院被应用于临床治疗。本文报道北京协和医院放射治疗科首次采用基于 iCBCT 的在线自适应放疗技术治疗局部进展期宫颈癌患者 1 例, 治疗后患者症状达到临床完全缓解且仅发生 1 级下消化道不良反应 (腹泻), 未出现 1 级及以上的血液学、泌尿生殖系统及其他放疗相关不良反应。本文就该患者的临床诊疗过程及随访展开讨论, 以期为后续大规模应用该技术提供临床借鉴。

【关键词】 宫颈癌; 在线自适应放疗; 锥形束 CT

【中图分类号】 R737.3; R815 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2023)05-1101-05

DOI: 10.12290/xhyxzz.2023-0076

Locally Advanced Cervical Cancer Treated with Online Adaptive Radiotherapy: A Case Report

WANG Guangyu¹, YAN Junfang¹, WANG Zhiqun¹, ZHANG Yu¹, SUN Xiansong¹, LI Jing³,
LI Wenbo¹, YANG Bo¹, ZHANG Fuquan^{1,2}

¹ Department of Radiation Oncology, ²State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases,
Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College,
Beijing 100730, China

³ Varian Medical Systems, Beijing 100176, China

Corresponding author: YAN Junfang, E-mail: yanjunfang@pumch.cn

【Abstract】 Online adaptive radiotherapy (OART) is considered to be a revolutionary technology after intensity-modulated radiotherapy. The first Chinese OART platform based on iterative cone beam computed tomography (iCBCT) has been applied in clinical treatment in Peking Union Medical College Hospital. This article reports the workflow and efficacy of first case with cervical cancer who received radical OART. After treatment, the patient achieved clinical complete remission with only a grade 1 radiation toxicity in the lower gastrointestinal tract. This article analyzes and discusses the clinical treatment process and follow-up data of this patient, aiming to provide clinical evidence for the subsequent large-scale application of artificial intelligence-driven iCBCT-guided OART technology.

基金项目: 国家重点研发计划 (2022YFC2407100, 2022YFC2407101, 2022YFC2407102)

引用本文: 王光宇, 晏俊芳, 汪之群, 等. 在线自适应放疗技术治疗局部进展期宫颈癌一例 [J]. 协和医学杂志, 2023, 14 (5): 1101-1105. doi: 10.12290/xhyxzz.2023-0076.

【Key words】 cervical cancer; online adaptive radiotherapy; conebeam computed tomography

Funding: National Key Research and Development Program of China (2022YFC2407100, 2022YFC2407101, 2022YFC2407102)

Med J PUMCH, 2023, 14(5):1101-1105

1 病例资料

患者女性，58岁，2022年8月因“接触性阴道出血1个月”就诊于北京协和医院放射治疗科门诊。患者绝经9年，2022年6月出现性交后阴道少量出血，于当地医院查人乳头瘤病毒16阳性，液基薄层细胞学检测(thin-prep cytologic test, TCT)示宫颈高度鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)，阴道镜活检结果示鳞状细胞癌。后就诊于北京协和医院，病理会诊：(宫颈)浸润性鳞癌(角化型)。妇科查体：宫颈外形尚存，可见前后唇外生型病变，直径约2~3 cm，质硬，有触血，阴道后壁3°~7°上1/3受累，左侧宫旁受累约1/2，右侧宫旁尚可。盆腔增强MRI示宫颈环周等T1、略长T2高信号，最大垂直长径2.6 cm，短径2.0 cm，DWI信号增高，双侧髂血管旁多发肿大淋巴结，最大者短径0.3 cm，提示符合宫颈癌(图1)。PET/CT检查示宫颈壁环周代谢增高，考虑恶性病变；双侧髂血管旁散在代谢稍高小淋巴结；颈、胸、腹等其他部位未见明确代谢异常增高灶。鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC Ag)4.1 μg/L。

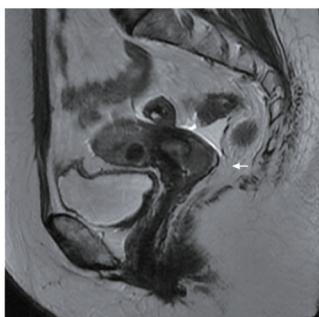


图1 患者放疗前盆腔MRI图像示宫颈环周略长T2高信号(箭头)

2 基于迭代锥形束CT的在线自适应放射治疗

结合患者既往病史、临床表现及辅助检查，明确诊断为宫颈癌(FIGO分期为ⅢC1期)，并给予根治

性放疗+同步化疗。经与患者及家属充分沟通及讨论，决定给予患者基于迭代锥形束CT(iterative cone beam computed tomography, iCBCT)的在线自适应放疗，采用9野均分固定野调强放疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)技术。

2.1 靶区及剂量规划

患者取仰卧位，以热塑膜固定体部，放疗靶区及剂量规划：1.95%盆腔淋巴引流区(nodal planning clinical target volume, PCTV-N)接受100%的处方剂量照射(50.4 Gy/28次, 1.8 Gy/次)；2.95%宫颈、宫体、附件、部分阴道(vaginal planning clinical target volume, PCTV-V)接受100%的处方剂量照射(50.4 Gy/28次, 1.8 Gy/次)；3.95%盆腔转移淋巴结(planning clinical target volume-metastatic lymph nodes, PCTVnd)接受100%的处方剂量照射(60.2 Gy/28次, 2.15 Gy/次)。

2.2 治疗过程

2022年8月1日—9月8日予患者在线自适应放疗共28次，平均治疗时长为24 min 24 s/次(范围：20 min 5 s~29 min 10 s)，其中在线自适应放疗平均时长为17 min 47 s/次(范围：13 min 24 s~22 min 28 s)。在线自适应放疗流程包括第1次iCBCT图像获取、评估和修改放疗靶区及危及器官(organisms at risk, OAR)轮廓、放疗计划生成、计划选择、肿瘤位置确定及治疗实施(图2)。在放疗计划选择方面，根据最后的目标靶区覆盖度及OAR受量，26个放疗分次选择adapted计划(基于当天的解剖结构重新优化的自适应治疗计划)，2个放疗分次选择scheduled计划(基于当天的解剖结构将初始计划匹配后重新计算的治疗计划)。在剂量评估方面，PCTV-N及PCTV-V接受100%处方剂量的体积中位数(四分位数)分别为95.9%(95.8%, 96.1%)、93.2%(92.8%, 93.7%)。

2022年9月9日—22日予患者三维近距离放疗5次：Ir-192源采用宫腔管及双侧穹隆管施源器，高危临床靶区(high-risk clinical target volume, HRCTV)包括宫颈，规划剂量30 Gy/5次。外照射和内照射期间同步顺铂(60 mg)增敏化疗共6程。

总2 Gy等效剂量(equivalent total dose in 2 Gy

fraction, EQD2) = 90.8 Gy, 膀胱、直肠、乙状结肠(2cc 体积所接受的最小剂量)EQD_总 分别为 89.7 Gy、66.3 Gy、72.6 Gy。

2.3 治疗效果

2022年9月6日(第26次外照射后)复查盆腔增强MRI, 表现宫颈环周等T1、略长T2高信号, 最大垂直长径0.9 cm、短径0.7 cm, DWI信号增高, 提示宫颈占位性病变较前明显缩小(图3A)。治疗结束后1个月妇科查体:阴道前穹隆萎缩, 软;宫颈外口清晰, 病变消失;三合诊提示双侧宫旁软, 左侧有缩短。SCC Ag降至正常值(1.1 μg/L)。盆腔增强MRI:宫颈略饱满, 宫颈T2信号较前降低, DWI信号未见异常增高, 考虑放疗后改变(图3B)。治疗结束后4个月妇科查体:宫颈外口清晰, 双侧宫旁软。

SCC Ag 0.9 μg/L。MRI示宫颈体积较前略缩小, 未见异常信号(图3C)。胸腹部CT:未见腹膜后肿大淋巴结及远处转移。随访至今患者一般情况良好, 根据常见不良事件评价标准(CTCAE 5.0), 自放疗第1天起至今, 患者仅在治疗期间出现过1级下消化道不良反应(腹泻), 未出现1级及以上的血液学、泌尿生殖系统及其他放疗相关不良反应。

3 讨论

3.1 宫颈癌根治性放疗

宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤之一, 我国宫颈癌患者例数>10万/年, 居女性生殖道恶性肿瘤发病率之首^[1-2]。对于ⅡB期及以上的局部晚期宫颈癌, 根

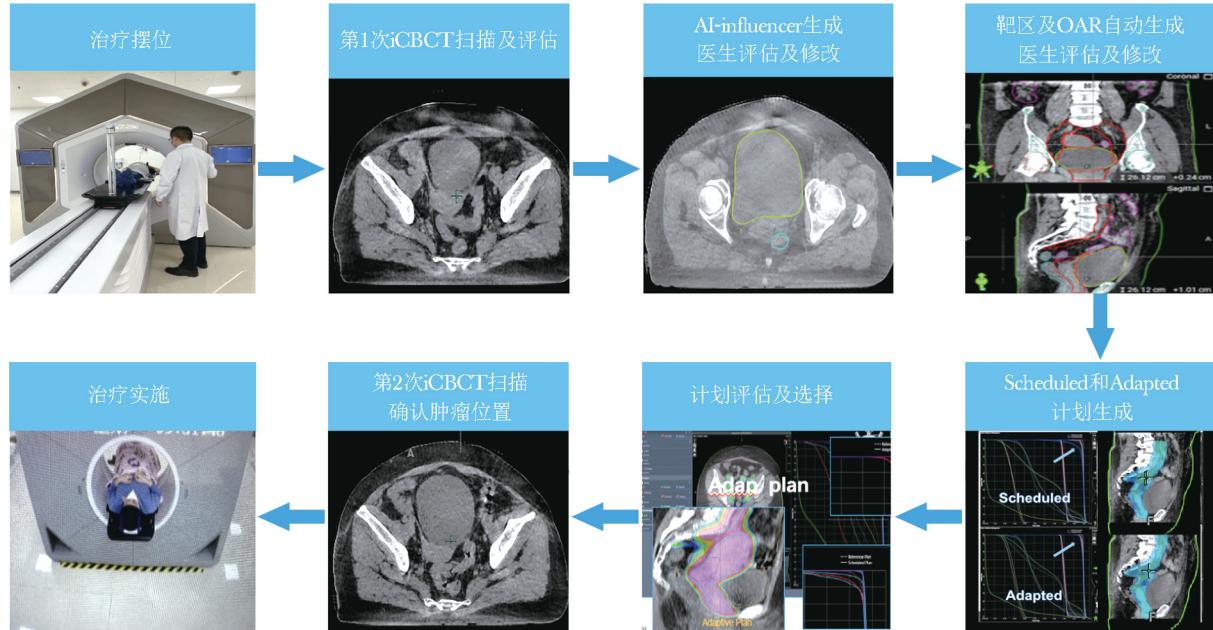


图2 患者在线自适应放疗整体治疗流程

iCBCT: 迭代锥形束CT; OAR: 危及器官



图3 患者放疗后盆腔MRI图像

A. 放疗26次后宫颈环周略长T2高信号(箭头); B. 放疗后1个月宫颈T2信号较前降低(箭头); C. 放疗后4个月宫颈未见异常信号

治性放疗联合以铂类为基础的同步化疗已成为标准治疗手段^[3]。宫颈癌根治性放疗以体外放疗为主，采用宫颈及其邻近肿瘤近距离补量的模式进行照射。

在体外放疗中，需对髂内、髂外、闭孔、骶前、髂总盆腔淋巴引流区及宫颈、宫体、阴道等中心区域予以照射。由于靶区照射范围较大，邻近的膀胱、直肠、小肠等正常组织（即 OAR）照射剂量也相应增加。因此对于受照射区域附近 OAR 的保护至关重要^[4]。肿瘤放疗技术在过去 10 年中得到了飞速发展，从四野箱式照射发展到如今的 IMRT，极大改善了剂量分布与目标靶区的适形度，同时可更好地保护正常器官，实现三维空间中剂量分布与肿瘤形状保持一致^[5]。在局部晚期宫颈癌根治性放疗中，IMRT 较全盆腔常规放疗显著降低 2 级及以上的急性胃肠道毒性^[6]，虽然 IMRT 基本解决了静止、刚性靶区的剂量适形问题，但在分次放疗过程中，治疗部位的形状和位置、靶区形状和 OAR 的位置均可能发生变化，特别是在宫颈癌的放疗中，子宫位置随膀胱、直肠充盈变化在治疗分次间最大位移为 40 mm^[7]。针对上述各种变化，目前最常用的处理方法是临床靶区（clinical target volume, CTV）外放一定间距形成 PCTV，间距宽度可在有靶区运动和摆位误差情况下保证靶区不会漏照。但更大范围的靶区使得周围 OAR 受照增加，放射性损伤的发生概率增加^[8-9]。因此，在线自适应放疗可解决治疗过程中肿瘤位置和形状变化问题。

3.2 基于 iCBCT 的在线自适应放疗技术

在线自适应放疗是通过每次治疗前的高清图像引导技术（image-guided irradiation therapy, IGRT），评估患者的器官解剖和生理变化，或治疗过程中的反馈信息如肿瘤的解剖位置及大小，分析分次放疗与初始放疗计划设计间的差异，对治疗方案作出适时调整。与离线自适应相比，患者在放疗分次内无需离开治疗床，对治疗前扫描图像能重新快速制定治疗方案并实施，从而实现每次肿瘤精准放疗，既提高靶区照射精度，同时更好地保护 OAR^[10-11]。Kerkhof 等^[12]通过每周 1 次的 MRI 模拟自适应放疗在宫颈癌根治性治疗中明显减小了膀胱、直肠、小肠和乙状结肠 20~45 Gy 受照体积。目前，基于 MRI 的在线自适应放疗技术虽已应用于临床，但其扫描范围无法囊括全部盆腔淋巴引流区，若仅对宫颈、宫体等中心区域靶区的位置变化进行修正治疗，单次治疗时间可长达 1 h 甚至更长^[13-14]，而放疗分次内的膀胱、直肠充盈变化又会对放疗的准确性造成影响，因此未能广泛推广。

而 iCBCT 在放疗分次间变化明显的宫颈癌治疗中具有成像质量高、扫描时间短的优势，得益于人工智能流程优化，基于 iCBCT 的在线自适应放疗可明显缩短治疗时长及患者保持固定体位的时间，提高治疗舒适度及治疗精度。常规放射技术通常仅对治疗前的影像进行单纯位置验证，而在线自适应放疗前扫描第一个 iCBCT 后，采用人工智能对器官进行分割和靶区勾画，不仅能大幅提高效率还能避免由于靶区勾画不准确而导致的无效治疗，临床医师只需在此基础上进行小幅度修改或确认，随后在修改后的 OAR 和靶区上自动快速生成 scheduled 计划和 adapted 计划，经临床医师和物理治疗师评估后，进行放疗计划的选择和执行。但基于 iCBCT 的在线自适应放疗设备刚投入临床应用，国内外尚无宫颈癌根治性放疗疗效的报道。

4 小结

本病例是目前国内首例采用基于 iCBCT 的在线自适应放疗技术进行宫颈癌根治性治疗的患者。本例患者治疗前妇科查体提示左侧宫旁受累，PET/CT 结果除外远处转移，明确诊断宫颈癌ⅢC1 期，考虑子宫活动较大，笔者采用在线自适应放疗，患者无需在治疗过程中暂停治疗进行计划性改野，保证了放疗疗程的完整性。该患者治疗期间平均在线自适应时长 17 min/次，短于 Bobbio 等^[15]报道的直肠癌新辅助自适应时长（20 min/次）。经 26 次外照射后，患者宫颈病灶明显缩小，有较高的治疗应答率，治疗结束后查体宫颈病灶未触及，治疗结束后 1 个月、4 个月随访时均提示病情得到临床完全缓解，未见复发转移，疗效显著。患者每放疗分次的 PCTV-N 及 PCTV-V V100 均 >90%，显示较好的靶区剂量覆盖，且治疗后 90 d 内，患者仅在治疗期间出现过 1 级下消化道不良反应，未出现 1 级及以上的血液学、泌尿生殖系统及其他放疗相关不良反应，表明在保证精准放疗的同时通过每日的靶区调整，放疗后正常组织的毒副反应降低，这对于患者放疗后生活质量的改善具有重要临床意义。

综上，根治性放疗是局部晚期宫颈癌的主要治疗手段，基于 iCBCT 的在线自适应放疗在分次治疗时可根据患者解剖位置和形状变化适时调整治疗方案，能够很好地解决宫颈癌患者因盆腔器官活动度大、肿瘤消退等因素造成的放疗靶区丢失，因此在精准治疗程度上初步展现出临床优势，为患者实现个体化、精

准化治疗提供了更好的技术平台。本文报道了首例接受基于 iCBCT 在线自适应放疗的宫颈癌患者，填补了国内此项技术的空白，为后续大规模使用该技术提供临床借鉴。

作者贡献：王光宇负责数据收集、整理及论文撰写；汪之群、李文博、杨波负责放疗计划设计；张宇、孙显松负责放疗计划执行；李晶负责放疗设备的技术支持；晏俊芳、张福泉负责研究设计与论文修订。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突

注：本研究发表已获得患者知情同意。

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71: 209-249.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68: 394-424.
- [3] Naga Ch P, Gurram L, Chopra S, et al. The management of locally advanced cervical cancer [J]. Curr Opin Oncol, 2018, 30: 323-329.
- [4] Klopp AH, Yeung AR, Deshmukh S, et al. Patient-Reported Toxicity During Pelvic Intensity-Modulated Radiation Therapy: NRG Oncology-RTOG 1203 [J]. J Clin Oncol, 2018, 36: 2538-2544.
- [5] Chopra S, Gupta S, Kannan S, et al. Late Toxicity After Adjuvant Conventional Radiation Versus Image-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy for Cervical Cancer (PARCER): A Randomized Controlled Trial [J]. J Clin Oncol, 2021, 39: 3682-3692.
- [6] Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK, et al. Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 87: 542-548.
- [7] Jadon R, Pembroke CA, Hanna CL, et al. A systematic review of organ motion and image-guided strategies in external beam radiotherapy for cervical cancer [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2014, 26: 185-196.
- [8] Barazzuol L, Copes RP, van Luijk P. Prevention and treatment of radiotherapy-induced side effects [J]. Mol Oncol, 2020, 14: 1538-1554.
- [9] Hale MF. Radiation enteritis: from diagnosis to management [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2020, 36: 208-214.
- [10] Åström LM, Behrens CP, Storm KS, et al. Online adaptive radiotherapy of anal cancer: Normal tissue sparing, target propagation methods, and first clinical experience [J]. Radiother Oncol, 2022, 176: 92-98.
- [11] Christiansen RL, Dysager L, Hansen CR, et al. Online adaptive radiotherapy potentially reduces toxicity for high-risk prostate cancer treatment [J]. Radiother Oncol, 2022, 167: 165-171.
- [12] Kerkhof EM, Raaymakers BW, van der Heide UA, et al. Online MRI guidance for healthy tissue sparing in patients with cervical cancer: an IMRT planning study [J]. Radiother Oncol, 2008, 88: 241-249.
- [13] Bertelsen AS, Schytte T, Møller PK, et al. First clinical experiences with a high field 1. 5 T MR linac [J]. Acta Oncol, 2019, 58: 1352-1357.
- [14] Alongi F, Rigo M, Figlia V, et al. 1. 5 T MR-guided and daily adapted SBRT for prostate cancer: feasibility, preliminary clinical tolerability, quality of life and patient-reported outcomes during treatment [J]. Radiat Oncol, 2020, 15: 69.
- [15] de Jong R, Visser J, van Wieringen N, et al. Feasibility of Conebeam CT-based online adaptive radiotherapy for neoadjuvant treatment of rectal cancer [J]. Radiat Oncol, 2021, 16: 136.

(收稿：2023-02-13 录用：2023-03-28 在线：2023-08-04)

(本文编辑：李慧文)