从百年协和的历史沿革看宫颈癌放疗技术的发展

刘晓亮, 侯晓荣, 杨波, 孙显松, 李文博, 柴爽, 胡克*, 邱杰*, 张福泉*

中国医学科学院&北京协和医学院, 北京协和医院放射治疗科, 北京 100730

* 联系人, E-mail: huke8000@163.com; 13501015586@139.com; zhangfq@pumch.cn

收稿日期: 2021-06-02; 接受日期: 2021-07-28; 网络版发表日期: 2021-08-17

摘要 宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤. 放射治疗作为宫颈癌治疗的主要方式, 以内、外照射的合理搭配、协同配合, 可达到很好的治疗效果. 外照射的照射区域范围较大, 主要解决腹盆淋巴结转移的问题; 内照射通过完全适形的高剂量照射, 消灭局部侵犯的肿瘤. 北京协和医院在建院之初即开始使用放射线治疗肿瘤, 距今已有百年历史, 放疗科数十年来在宫颈癌的放射治疗领域进行了深入的临床研究, 建立了宫颈癌精确放疗的协和模式. 本文以宫颈癌放疗技术在协和医院的发展为线索, 综述了宫颈癌放疗技术的发展历程、技术创新及未来展望.

关键词 宫颈癌, 放射治疗, 精准放疗

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤, 早在20世纪伊始已经有关于用放射线治疗宫颈癌的文献资料, 距今已有120年的历史. 北京协和医院的宫颈癌放射治疗工作可追溯到建院之初的1921年, 是国内最早开始应用放射线治疗肿瘤的医院, 历经百年发展, 特别是近10余年来, 在宫颈癌放疗的规范化及新技术应用方面进行了很多探索研究, 建立了宫颈癌精确放疗的协和模式, 在宫颈癌精确放疗中发挥领军作用. 本文以宫颈癌放疗技术在协和医院的发展为线索, 综述宫颈癌放疗技术的主要进展、技术创新及未来展望.

1 宫颈癌的发病和放疗技术建立

1.1 宫颈癌的发病

根据国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)最新发布的2020年全球癌

症负担数据, 宫颈癌的发病率与死亡率均位列女性常见多发肿瘤前十, 2020年宫颈癌在全球的新发病例为60万例, 死亡34万例, 在中国宫颈癌新发病例为10.9万例, 死亡人数为5.9万例, 呈上升趋势^[1]. 与其他常见癌症不同, 宫颈癌的病因较为明确, 90%以上由人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染引起, 从地域来看, 在亚洲、非洲、拉丁美洲等经济欠发达, 卫生条件较差的地区尤为常见. 避免HPV感染是宫颈癌预防的一级措施, 通过HPV疫苗在全球的推广、接种率的提升, 从长远看, 宫颈癌在全球的发病率呈下降趋势.

放射治疗在宫颈癌的综合治疗中发挥重要作用. 根据2020NCCN指南推荐, 对于肿瘤直径>4 cm的IB3、IIA2期患者和出现宫旁受累的IIB期及以上患者, 同步放化疗是首选治疗; 对于IA、IB1-2、IIA1期患者以同步放化疗亦能取得与手术相似的效果. 放射治疗

引用格式: 刘晓亮, 侯晓荣, 杨波, 等. 从百年协和的历史沿革看宫颈癌放疗技术的发展. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 1118–1129

Liu X L, Hou X R, Yang B, et al. A review of the evolution of radiotherapy for cervical cancer in honor of the centennial of Peking Union Medical College Hospital (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2021, 51: 1118–1129, doi: [10.1360/SSV-2021-0181](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0181)

需要内、外照射的合理搭配, 外照射主要解决腹盆淋巴结转移的问题; 内照射通过高度适形的高剂量照射, 给予局部肿瘤很高的剂量, 对宫颈癌有很好的治疗效果。

1.2 宫颈癌放疗技术的建立

宫颈癌放疗技术历史非常久远, 起源于“镭”的发现。1898年法国物理学家居里夫妇成功分离出放射性核素镭, 并首次提出“放射性”的概念, 为放射治疗学的建立奠定了基础; 1903年MA Cleaves报告宫颈癌腔内镭疗; 1905年居里夫人与其他科学家一起将核素镭用铂金封装成管状线源的放射源, 用于治疗皮肤癌和宫颈癌, 并开发出近距离敷贴治疗和腔内放射治疗的新技术; 1913年Abbe报告第一例治愈8年的宫颈癌。

宫颈癌放疗在发展初期主要治疗方式为用镭进行腔内照射, 腔内近距离镭疗的剂量学系统主要以巴黎系统(Paris system)、斯德哥尔摩系统(Stockholm system)、曼彻斯特系统(Manchester system)以及后来美国的氟莱彻系统(Fletcher Suit Delclos)为代表。最早的巴黎系统由Regaud在1923年提出, 是低剂量照射, 治疗时间为120小时(5天); 斯德哥尔摩系统由Heyman在1924年提出, 采取短时间分隔照射, 每次22小时, 间隔1~2周; 1938年Tod和Meredith首次提出曼彻斯特系统, 2次照射, 每次72小时, 间隔4~7天, 其特点是引入特殊剂量参考点A点和B点, 以参考点剂量代替毫克镭小时的照射量; Fletcher Suit Delclos方法以曼彻斯特系统为基础并改进淋巴结参考点, 1953年确定膀胱直肠耐受剂量, 1963年修改成为现代后装技术的基础。

宫颈癌的外照射是为了增加A点以外的宫旁浸润区和淋巴转移区的剂量, 以弥补腔内放疗的不足。外照射治疗机经历了从常规X线治疗机、钴治疗机到加速器的三个阶段。在20世纪60年代以前, 外照射技术尚未成熟, 处于发展早期。传统的外照射技术为前后两野或四野箱式全盆腔照射技术, 照射野中包括了肿瘤体积、宫旁组织、淋巴结引流区, 同时正常组织器官接受到大量不必要的照射, 毒副作用较高, 同时由于正常器官耐受量的限制, 靶区剂量很难提高, 造成严重不良反应的同时, 局部控制也较差。20世纪90年代后, 随着计算机技术、影像技术的发展, 调强放疗、图像引导放疗等外照射放疗技术的创立, 医用直线加速器治疗机的治疗精准度逐渐提高, 放疗技术日臻完善。

2 宫颈癌放疗在协和的历史

1921年北京协和医院建院, 建院时就成立了放射线科, 由美国放射学家郝济时(Paul C. Hodge)医师主持。随后不久引进了当时极为稀有的放射性镭, 开始应用放射治疗(图1)。此时的协和放射科包括X线诊断和放射治疗两个部门, 有很多高年资医师和技师, 兼做诊断和治疗。治疗部门设有放射生物和放射物理实验室。有一部100 kV浅部X线治疗机, 主要用于治疗头癣等一类皮肤病; 并应用放射性镭治疗深部肿瘤, 包括子宫颈癌等(图2)。20世纪30年代初期, 北京协和医院放射科的设备与人才在国内首屈一指, 当时设备有一台200 kV深部X线治疗机、一台100 kV X线治疗机及200 mg镭管、镭针。1932年在地下室装备了一套约有500 mg镭当量硫酸镭的放射氡制造装置, 提供照射源氡气, 每周由专人收集, 封装后制成氡粒子, 由医师使用, 用做插植治疗宫颈癌等癌症, 在国内首次试用于组织间放射治疗。

由于日本发动对华侵略战争和太平洋战争, 1942年北京协和医院被侵华日军占领关闭, 放射治疗工作停顿。1946年北京协和医学院复校, 放射科恢复了大部分工作。在50年代初期, 放疗组各类专业人员共约15~20人, 装备有400 kV深部X线治疗机(由美国救济总署拨给)一台, 苏联180 kV深部治疗机两台, 100 kV浅部治疗机一台及接触治疗机两台, 还有镭管、镭块、镭-90(主要用于眼科疾病)及氡粒子, 并设病床10余张。治疗病种包括头、颈、胸、腹及妇科(提供“镭源”治疗宫颈癌)等各类恶性肿瘤。1958年, 国家组建中国医学科学院肿瘤医院(原日坛医院), 以北京协和医院放射科的放射治疗人员和设备为基础组建, 宫颈癌技术得以在肿瘤医院延续并发扬光大。我国肿瘤放疗事业的奠基人吴恒兴教授和中国医学科学院肿瘤医院妇科肿瘤团队在宫颈癌放疗领域进行了很深入的研究, 由其独创的北京型腔内放疗容器为病人提供个体化的腔内放射治疗, 引起的毒副作用的发生率远低于排管式。1982年, 吴恒兴教授在美国西雅图举行的第13届国际肿瘤大会上报告了中国医学科学院肿瘤医院1958~1975年治疗宫颈癌的疗效, 收治9604例患者, 五年生存率 I 期为93.8%, II 期为81.5%, III 期为63%, IV 期为25.5%, 平均五年生存率为68.6%。如此高的生存率在当时处于世界先进水平^[2]。

图 1 1922~1923年北京协和医院年鉴中关于放射治疗的记录
Figure 1 Records of radiotherapy in the Yearbook of Peking Union Medical College Hospital from 1922 to 1923

图 2 1930年北京协和医院宫颈癌镭疗病历
Figure 2 Medical records of radium therapy for cervical cancer at Peking Union Medical College Hospital in 1930

3 北京协和医院宫颈癌放射治疗的技术创新与发展

随着计算机和放射物理技术的不断发展, 放射治

疗技术已由传统的二维常规放疗、三维适形放疗(图 3), 进入调强放疗时代(intensity modulated radiation therapy, IMRT)(图4). 此外, 新兴放疗技术, 如图像引导放疗(image guided radiotherapy, IGRT)、立体定向

图 3 宫颈癌三维适形放疗剂量分布

Figure 3 Dose distribution of three-dimensional conformal radiotherapy for cervical cancer

图 4 宫颈癌调强适形放疗剂量分布

Figure 4 Dose distribution of intensity-modulated conformal radiotherapy for cervical cancer

放疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)、自适应放疗(adaptive radiotherapy, ART)、图像引导近距离放疗(image guided brachytherapy, IGBRT)等被广泛应用于各类恶性肿瘤的治疗。北京协和医院于2005年在国内率先将IMRT技术应用于宫颈癌的放射治疗,随后于2006年引进图像引导技术。2008年开始在宫颈癌近距离放疗中应用三维腔内放疗技术。近20年来,北京协和医院放疗科在宫颈癌放射治疗方面开展了大量的研究工作,进行了一系列技术创新与发展,与国内同道一起,大大提高了我国宫颈癌的放射治疗水平。

3.1 建立宫颈癌图像引导精准放疗流程规范,提高宫颈癌临床疗效

(1) 优化宫颈癌IMRT外照射靶区,解决放疗期间器官运动与肿瘤退缩问题。宫颈癌盆腔淋巴引流一般与血管处于伴行状态,转移方式是以局部和区域淋巴结转移为主,故外照射靶区勾画时,通常在血管周围外放一定范围形成临床靶区(clinical target volume, CTV)。协和放疗团队利用患者影像学资料,对局部进展期宫颈癌的淋巴结转移规律进行探索,发现大多数淋巴结位于相应血管周围1 cm范围内^[3]。CTV到计划靶区(planning target volume, PTV)的外放距离在调强放射治疗中尤为重要,距离太小存在靶区漏照风险,距离太大则可能导致过多正常组织受到高剂量照射,造成严重并发症。研究团队对148例接受盆腔放疗的宫颈癌患者的定位CT(computed tomography)和锥形束CT(cone beam CT, CBCT)图像进行分析,在无IGRT情况下,CTV-PTV外放推荐为左右方向6 mm,腹背方向9 mm,头脚方向12 mm。当三维床每日IGRT时,相应方向外放范围推荐3, 6.5和7 mm,应用六维床每日IGRT时,相应方向外放范围可缩小至2, 3和3 mm^[4]。

在宫颈癌的调强放疗中,子宫、宫颈的位置均受膀胱、直肠充盈情况的影响而发生改变。此外,肿瘤的退缩同样会带来子宫位置的改变。解决宫颈癌放疗中的器官运动问题,是宫颈癌调强放疗技术的关键所在。通过研究9名宫颈癌患者治疗时的245幅兆伏级图像(megavoltage CT, MVCT),在每一幅图像上勾画子宫、直肠和膀胱,并将其与子宫的退缩,膀胱、直肠的体积变化相关联,研究团队发现,子宫位置在外照射第四周变化最大;膀胱与直肠的体积变化和子宫的位置移动显著相关,其中膀胱充盈程度主要影响头脚方向,而直肠的变化则与前后方向显著相关;在临床治疗过程中,当膀胱体积改变大于100 cm³,直肠体积改变大于10 cm³时,需对子宫位置进行重点关注^[5]。

(2) 建立宫颈癌图像引导精准放疗流程规范。根据既往各项研究结果,结合科室经验和实际应用情况,研究团队制定了北京协和医院宫颈癌外照射精准放疗规范。具体内容如下:(i) 宫颈癌根治性放疗患者定位时嘱患者充盈膀胱、排空大便,并使用超声测量患者尿量,保证定位时尿量约250~300 mL,使病人有较好的重复性。(ii) 在治疗过程中,全部患者均接受图像引

导放疗. 使用Varian Trilogy和TrueBeam加速器治疗的患者, 每周2~3次用机载CBCT对治疗位置进行验证; 对使用Tomotherapy和Varian Halcyon治疗的患者, 每次治疗前使用MVCT或CBCT图像进行位置验证, 并指导患者充盈膀胱和排空大便, 如发现子宫、宫颈位置移动较大, 研究团队将重新定位并重新制作治疗计划. (iii) 对于每周行CBCT验证的患者, CTV到PTV在腹背、头脚和左右方向上的外放距离分别为8、10和7 mm, 对接受每日图像引导的患者, CTV到PTV在腹背、头脚和左右方向上的外放距离分别为6、8和6 mm. (iv) 考虑到放疗过程中的肿瘤退缩会导致子宫位置明显变化, 同时会使得正常组织器官进入高剂量区而肿瘤靶区漏照, 在外照射第18~20次放疗后会重新定位, 重新制作放疗计划, 保证治疗位置的准确性.

(3) 图像引导精准放疗技术, 改善局部进展期宫颈癌患者预后. 自2005年1月至2015年12月, 在精准放疗规范引导下, 北京协和医院放疗科10年间治疗1433例局部进展期宫颈癌患者. 全组患者的5年整体存活率(overall survival, OS)、无病存活率(disease-free survival, DFS)和局部控制率(local control, LC)分别为77.9%、72.1%和86.9%(图5), 迟发3级以上消化系统和泌尿系统毒性发生率分别仅为2.3%和1.3%^[6]. 这一结果明显好于既往科室历史数据, 同国外文献报道相比(5年OS 55.1%~73.8%), 也处于较高水平. 吉林大学中日联谊医院报道的110例外照射联合三维腔内放疗的宫颈癌患者临床疗效, 5年OS、肿瘤特异生存率(cancer-specific survival, CSS)和LC分别为76.4%、80.0%和90.0%^[7].

腹膜后淋巴结转移是宫颈癌患者重要的预后不良因素, 在传统二维和三维放疗时代, 延伸野放疗由于靶区范围大, 通常治疗相关毒性大, 而临床疗效较差. 即便在调强放疗条件下, 仍有部分患者因为毒性原因而不能完成同步化疗. 研究团队统计了59例伴有腹膜后淋巴结转移的宫颈癌患者, 他们均在精准放疗模式下接受同步放化疗. 全组患者的3年OS、DFS和LC分别为52.8%、41.3%和81.0%. 急性期G3及以上血液学、胃肠道和泌尿系统毒性发生率分别为50.9%、1.7%和3.4%, 1例患者同时出现G3及以上的胃肠道和泌尿系统毒性^[8]. 复旦大学肿瘤医院柯桂好教授团队^[9]同样采用体外延伸野调强放疗技术进行治疗, 46例患者的3年OS和DFS分别为61.2%和46.2%, III~IV级放射性肠

图5 局部进展期宫颈癌生存曲线图

Figure 5 Survival curve of locally advanced cervical cancer

炎发生率为7%, 亦取得了理想的治疗效果.

(4) 探索难治性、转移性宫颈癌新治疗模式. 临床研究表明, 与宫颈鳞癌相比, 宫颈腺癌预后明显较差. 北京协和医院放疗团队的研究证实, 宫颈腺癌和鳞癌患者的3年OS分别为75.4%和86.4%, DFS分别为57.3%和82.5%, 且腺癌患者更易出现盆腔转移和远处转移^[10]. 对同步放化疗后的部分宫颈腺癌患者, 积极予以挽救性化疗、手术以及补充放疗, 能够改善其生存^[11]. 肺转移是宫颈癌最常见的远处转移模式, 北京协和医院放疗团队^[12]采用SBRT技术治疗宫颈癌肺转移患者, 取得了良好的临床疗效与耐受性, 1年的OS、疾病无进展存活率(progression-free survival, PFS)和LC分别为76.8%、55.8%和75.6%, 病人有很好的生活质量和生存期, 该研究探索了宫颈癌肺转移的治疗新方法. 脑转移在宫颈癌中少见, 一旦出现预后极差. 研究发现, 对出现脑转移的患者, 积极予以包括放疗在内的综合治疗, 能够显著改善患者的生存和生活质量^[13].

3.2 国内率先系统性提出腹膜后预防性放疗概念, 大力推广腹膜后预防性放疗在高危局部进展期宫颈癌当中的应用

(1) 证实腹膜后预防性放疗改善局部进展期宫颈癌患者预后. 腹膜后淋巴结转移是局部进展期宫颈癌的主要转移模式, 鉴于宫颈癌的淋巴结转移模式为“站式转移”, 探索腹膜后预防性放疗改善局部进展期宫颈癌预后是临床研究的热点课题. 北京协和医院放疗科自2011年开始在高危宫颈癌患者中实施腹膜后预防性放疗. 通过资料总结及配对分析, 发现腹膜后预防性

放疗能够显著降低腹膜后转移率和远处转移率, 有改善DFS的趋势, 且并未增加G3及以上迟发性毒性^[14].

(2) 筛选腹膜后淋巴结转移高危人群, 建立腹膜后淋巴结转移预测模型. 宫颈癌盆腔淋巴结转移特征与腹膜后淋巴结转移存在密切关联. 据此, 北京协和医院放疗团队构建了宫颈癌治疗前腹膜后淋巴结转移的预测模型, 该模型包含了病理类型、肿瘤大小、髂总淋巴结转移、双侧盆腔淋巴结转移、盆腔淋巴结融合或肌肉受累, 共五项危险因素^[15]. 针对盆腔放疗后淋巴结复发的问題, 筛选出宫旁受累达盆壁、盆腔阳性淋巴结 ≥ 2 枚、盆腔阳性淋巴结直径 ≥ 1.5 cm, 三项危险因素. 具备以上任一危险因素的患者, 盆腔放疗后腹膜后淋巴结转移概率较高.

(3) 积极开展腹膜后预防性延伸野放疗的前瞻性研究. 2017年, 研究团队开展了全国多中心前瞻性临床试验(ChiCTR-OIC-1711347), 评价延伸野放疗+同步化疗的安全性. 试验入组了全国11家中心, 200例患者, 初步研究结果表明, 患者对延伸野放疗耐受性良好. 2019年团队继续开展了一项“宫颈癌盆腔放疗与预防性延伸野放疗比较的多中心、非盲、III期随机对照研究”, 临床研究注册编号为NCT03955367. 该研究的入组标准需满足上述三项高危因素之一, 拟入组638例患者(每组各319例). 目前全国共有35家中心参与研究. 已入组患者近200例.

(4) 优化腹膜后预防性延伸野靶区勾画原则, 降低危及器官受量. 十二指肠是腹膜后放疗时需要关注的重要危及器官, 特别是对于十二指肠降段和水平段, 由于其位置固定, 极易进入高剂量区域而导致严重并发症. 对于以预防为目的的宫颈癌患者, 合理控制十二指肠受量显得尤为重要. 既往的研究报道表明, 宫颈癌腹膜后淋巴结的分布是非对称的, 极少淋巴结位于腔静脉右侧(right paracaval region RPC), 特别是在L3水平以上. 据此, 团队开展了一项优化靶区的研究, 即在L3水平以上, CTV不包括腔静脉前方和右侧方区域. 剂量学比较证实, 采用新勾画方法, 十二指肠降段和水平段高剂量区域体积明显减小. 这种剂量学上的优势, 可能进一步转化为临床上的获益^[16].

3.3 规范宫颈癌二维、三维近距离放疗技术流程, 牵头制定中国宫颈癌近距离放疗指南

(1) 开展近距离放疗施源器研究, 规范近距离放疗

技术. 宫颈癌术后阴道残端放疗, 要求使用与阴道顶端适形的施源器, 以实现最大程度地对顶端和上端阴道黏膜的包绕和最优化剂量分布. 对于阴道顶端形状不规则或单侧壁有病灶残留的情况, 标准柱状施源器很难与阴道黏膜进行完美贴合, 研究组创造性地将3D打印技术引入至宫颈癌术后近距离放疗, 制作了个体化3D打印施源器^[17](图6).

对于宫颈癌术后残端内照射, 大多数单位采用单通道施源器(阴道塞子), 单通道施源器的剂量分布通常沿施源器管道均匀分布, 无法进行剂量调整. 为此, 研究团队采用了多通道施源器, 并与单通道施源器的剂量分布进行比较(图7). 结果表明, 单通道施源器阴道残端顶端靶区明显欠量, 多通道施源器能够治疗更大的靶体积, 并且靶区覆盖适形度更好, 同时可降低膀胱、直肠受量^[18].

针对宫颈癌近距离放疗中使用模板计划的问题, 研究组从宫颈癌腔内放疗分次间剂量学的角度分析了此类计划应用的风险. 研究发现, 无论用哪种模板计划模式, 都有明显降低靶区覆盖率、增加危及器官受量的高风险^[19].

在近距离治疗施源器研究领域, 科室获得发明专利3项、实用新型专利3项. 这些施源器保障了宫颈癌近距离放疗的精准实施.

(2) 开展宫颈癌近距离放疗的质控研究, 建立质控规范. 后装治疗机的质量控制与保证对近距离治疗的顺利、精准开展至关重要. 科室利用治疗室内安装视频影像、EBT3免疫胶片以及钢尺等材料, 组成后装放射源驻留检测装置, 建立了通过视频图像和胶片曝光定量分析, 准确确定后装放射源驻留位置、驻留时间

图6 置入插植软管的个体化3D打印施源器图示

Figure 6 Individualized three-dimensional printing applicator with implanted hose

图7 单通道施源器(A)与多通道施源器(B)剂量分布比较

Figure 7 Comparison of dose distribution between a single-channel applicator (A) and a multichannel applicator (B)

及放射源辐射中心精度的检测方法^[20]。在近距离治疗质控方面获得发明专利1项、实用新型专利1项。建立的质控体系在全国多家医院得到推广应用。

(3) 对局部晚期肿瘤, 积极开展三维腔内联合插植放疗技术。局部晚期宫颈癌肿瘤较大, 宫旁侵犯范围广, 特别是IIIB期患者, 常规腔内放疗很难实现对高危临床靶体积(high-risk CTV, HR-CTV)的有效包绕, 其局部复发率通常较高。三维腔内联合插植放疗技术是提高此类患者局部控制的有效方法。吉林大学第二医院和中日联谊医院等在该项技术领域开展了多项研究。

吉林大学第二医院王铁君教授团队^[21]发现, 对于局部大肿瘤患者(直径>5 cm), 三维腔内联合插植技术(interstitial /intracavitary brachytherapy, IS/IC-BT)较单纯三维腔内放疗技术(IC-BT), 显著提高了HR-CTV的D₉₀, 同时显著降低了直肠和乙状结肠的D_{2cc}剂量。针对复发性宫颈癌患者, 近距离插植技术同样能实现理想的剂量分布, 毒副反应可控, 并且近期客观缓解率可达80%以上^[22]。

吉林大学中日联谊医院程光惠教授团队^[23]发现, 采用环形施源器联合插植技术(IC/IS-BT), 能够显著提升HR-CTV的D₉₀和D₉₈, 同时降低膀胱和直肠的D_{2cc}剂量。在使用卵圆体施源器联合插植时, 通过优化卵圆体和插植针的剂量权重比, 可以为患者带来更好的临床获益^[24]。

目前, 合理应用近距离腔内联合插植技术, 能够改善局部大肿瘤宫颈癌患者预后, 已成为共识, 并得到推广应用。

(4) 牵头制定中国宫颈癌近距离放疗指南。为进一步规范中国宫颈癌近距离放疗技术流程, 北京协和医

院放疗科作为组长单位牵头制定了《宫颈癌近距离腔内放疗二维治疗技术规范中国专家共识》^[25]和《宫颈癌图像引导三维近距离后装治疗中国专家共识》^[26]。两项共识自2017年开始制定, 几经讨论易稿, 于2020年9月发表于《中华放射肿瘤学杂志》。张福泉教授为两项共识的通讯作者。

3.4 建立宫颈癌预后的预测模型, 辅助临床医生进行预后判断和临床决策

(1) 以生物标记物为基础的宫颈癌预后预测模型。SccAg是宫颈鳞癌重要的生物学标记物, 最早于20世纪80年代应用于临床。随访中SccAg升高常提示肿瘤复发。科室进行了相关研究以探讨SccAg在宫颈鳞癌预后监测中的作用, 发现疗后SccAg≥1.8 ng/mL, 提示肿瘤复发风险高, 建议患者增加复查频率^[27]。

(2) 基于淋巴结特征的宫颈癌预后预测模型。淋巴结转移是恶性肿瘤重要的不良预后因素, 科室建立了基于淋巴结特征的Nomogram预测模型, 对局部进展期宫颈癌的生存和转移模式进行预测。纳入研究的淋巴结特征包括: 腹膜后淋巴结转移情况(是/否)、盆腔淋巴结转移情况(是/否)、髂总淋巴结转移情况(是/否)、双侧盆腔淋巴结转移情况(是/否)、双侧髂总淋巴结转移情况(是/否)、盆腔阳性淋巴结数目(<4枚/≥4枚)、盆腔阳性淋巴结直径(<2 cm/≥2 cm)^[28]。西京医院放疗科同样针对宫颈癌淋巴结特征与预后的关系进行了研究, 他们发现, 淋巴结体积≥3 cm³、直径≥1.5 cm, 以及淋巴结坏死与患者的不良OS和无远转移生存率(distant metastasis-free survival, DMFS)相关^[29]。

(3) 关于宫颈癌远处转移的预测模型。远处转移是当前宫颈癌根治性放化疗后的主要转移模式, 患者一

旦发生远处转移, 则预后极差. 因此, 筛选出发生远处转移的高危患者人群显得尤为重要. 这也是在宫颈癌根治性放疗后予以辅助化疗的前提. 研究团队回顾了2011年1月至2015年12月在北京协和医院放疗科接受根治性放疗的1193例宫颈癌患者, 发现病理非鳞癌、双侧盆腔淋巴结转移和髂总淋巴结转移为远处转移的危险因素, 据此结果成功建立了关于宫颈癌远处转移的预测模型, 并进行了验证^[30].

3.5 开展宫颈癌人工智能靶区及危及器官自动勾画研究, 并应用于临床

近年来, 人工智能在肿瘤放射治疗中的应用越来越广泛, 特别是在靶区和危及器官勾画方面. 宫颈癌放疗由于靶区范围较大, 特别是延伸野放疗时, 危及器官勾画耗时较长. 相关报道显示, 完整勾画一个宫颈癌患者的危及器官需要90~120分钟. 研究团队基于宫颈癌放疗靶区大数据资料, 联合医工交叉新项目, 利用计算机深度学习方法, 构建了人工神经网络——DpnUNet(图8), 该网络用于自动勾画CTV及危及器官(organs at risk, OAR), 减少了不同医生实际勾画中的偏差, 经临床验证, 自动勾画与人工勾画相比具有较高的一致性和准确性, 大大节省了临床实际中靶区勾画

时间^[31,32]. 中国科学技术大学附属第一医院吴爱东教授团队^[33]利用U-net卷积神经网络模型搭建的端到端自动分割框架, 勾画的对象包括CTV、膀胱、直肠和左右股骨头. 结果发现, 4种危及器官自动勾画的戴斯相似性系数(Dice similarity coefficient, DSC)都在0.833以上, 临床靶区的DSC值是0.860. 这表明, 该自动勾画方法能够很好地应用于临床. 目前北京协和医院放疗团队已将自动勾画模型应用于宫颈癌外照射和近距离放疗的靶区勾画中, 并在其他病种中进行了推广.

3.6 创新性构建科研辐照平台, 开展放射免疫相关研究, 为临床转化提供基础支撑

(1) 构建高精度科研辐照平台. 电离辐射是开展多项临床和基础研究必不可少的技术手段, 但国内罕有针对科研而设计的辐照平台. 研究团队建立了一个基于医用直线加速器的高剂量精度、高辐射场均匀性、剂量率灵活可调的科研辐照平台(图9), 剂量在0.5~20 Gy时, 能够满足绝大多数科研需要^[34].

(2) 开展放射生物学研究, 探讨电离辐射与免疫细胞之间的相互作用. 放疗联合免疫治疗是当前学者关注的重点问题. 但放疗与免疫相结合仍面临诸多问题, 其中剂量分割模式是一个关键性问题. 团

图8 构建靶区、危及器官勾画的新型神经网络DpnUNet

Figure 8 Constructing a new neural network DpnUNet for delineation of target areas and endangered organs

图9 细胞实验与动物实验的科研辐照平台

Figure 9 Scientific research irradiation platform for cell experiments and animal experiments

队通过基础生物学实验, 探讨了电离辐射对免疫细胞的刺激作用. 结果表明, 单次受到5 Gy以上照射时, 树突状细胞(dendritic cell, DC)向淋巴组织的聚集明显增多. 此外, 当受到单次20 Gy照射时, T淋巴细胞活化现象也比2 Gy照射明显增多. 同时本研究证实, 活性氧诱导的细胞骨架重组与DC归巢和T细胞活化现象明显相关^[35].

4 总结与展望

宫颈癌的放疗已经有百年的历史, 从一枚小小的镭锭到高精尖的放疗加速器, 从原始手动操作到智能

自动化驱动, 从二维平面到三维多模态, 从未知探索到成熟应用, 放疗技术升级迭代在宫颈癌的治疗中占据主导地位. 伴随影像技术、人工智能等前沿技术的突破, 宫颈癌放疗技术从常规放疗到适形放疗、调强放疗, 可有效管理宫颈癌放疗期间由于肿瘤退缩, 直肠、膀胱充盈程度不同导致的肿瘤及危及器官大小及形状的变化, 纠正摆位误差, 提升分次治疗的同质性, 更好地保护周围的健康组织, 使肿瘤治疗的精准、高效、智能程度不断提高, 在挽救患者生命的同时提升其生活质量. 展望未来, 多模态功能影像的应用、图像引导自适应放疗技术、分子靶向治疗与免疫治疗将推动宫颈癌放疗技术迈向新高度.

参考文献

- 1 Latest global cancer data: Cancer burden rises to 19.3 million new cases and 10.0 million cancer deaths in 2020. Available from: URL: <https://www.iarc.fr/fr/news-events/latest-global-cancer-data-cancer-burden-rises-to-19-3-million-new-cases-and-10-0-million-cancer-deaths-in-2020/>
- 2 Hodges P C. History of radiology in China. Chin J Radiol, 1976, 1: 1-9
- 3 Liu Z, Hu K, Liu A, et al. Patterns of lymph node metastasis in locally advanced cervical cancer. Medicine, 2016, 95: e4814
- 4 Liu Z, Liu X, Zhang F, et al. How much margin do we need for pelvic lymph nodes irradiation in the era of IGRT? J Cancer, 2018, 9: 3683-3689
- 5 Lou D P. Study on the distance of uterine movement and uterine retraction in intensity-modulated radiotherapy for cervical cancer guided by MVCT (in Chinese). Dissertation for Doctoral Degree. Beijing: Peking Union Medical College, 2014 [楼大鹏. MVCT引导下宫颈癌调强放疗中子宫移动的外放距离及子宫退缩的研究. 博士学位论文. 北京: 北京协和医学院, 2014]
- 6 Wang W, Zhang F, Hu K, et al. Image-guided, intensity-modulated radiation therapy in definitive radiotherapy for 1433 patients with cervical cancer. Gynecol Oncol, 2018, 151: 444-448
- 7 Zhang N, Tang Y, Guo X, et al. Analysis of dose-effect relationship between DVH parameters and clinical prognosis of definitive radio(chemo)therapy combined with intracavitary/interstitial brachytherapy in patients with locally advanced cervical cancer: A single-center retrospective study. Brachytherapy, 2020, 19: 194-200

- 8 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. *Jpn J Clin Oncol*, 2019, 49: 263–269
- 9 Ke G H, Huang X, Huang X W, et al. A clinical study of extracorporeal extended field modulation and intracavitary radiotherapy combined with chemotherapy in the treatment of para-aortic lymph node metastasis of cervical cancer (in Chinese). *Chin J Obstet Gynecol*, 2013, 48: 649–653 [柯桂好, 黄啸, 黄晓炜, 等. 体外延伸野调强加腔内放疗联合化疗治疗子宫颈癌腹主动脉旁淋巴结转移的临床研究. 中华妇产科杂志, 2013, 48: 649–653]
- 10 Hu K, Wang W, Liu X, et al. Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of cervix after definitive radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy. *Radiat Oncol*, 2018, 13: 249
- 11 Ma J B, Hu K, Zhang F Q. Analysis of the efficacy of concurrent chemoradiotherapy and salvage treatment of residual lesions in cervical adenocarcinoma (in Chinese). *Chin J Radiat Oncol*, 2020, 29: 762–766 [马佳彬, 胡克, 张福泉. 宫颈腺癌同步放化疗疗效及残余病灶挽救性治疗分析. 中华放射肿瘤学杂志, 2020, 29: 762–766]
- 12 Hou X, Wang W, Zhang F, et al. Stereotactic body radiation therapy for oligometastatic pulmonary tumors from cervical cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2019, 15: e175–e180
- 13 Sun S, Lian X, Liu X, et al. Multimodal therapy is a better choice for patients with brain metastasis from cervical cancer. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 12395–12402
- 14 Wang W, Liu X, Meng Q, et al. Prophylactic extended-field irradiation for patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy: a propensity-score matching analysis. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28: 1584–1591
- 15 Wang W, Liu X, Meng Q, et al. Nomogram for predicting para-aortic lymph node metastases in patients with cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 298: 381–388
- 16 Yang B, Liu X, Hu K, et al. Reduction of dose to duodenum with a refined delineation method of Para-aortic region in patients with locally advanced cervical Cancer receiving prophylactic extended-field radiotherapy. *Radiat Oncol*, 2019, 14: 196
- 17 Yu L, Lian X, Yan J F, et al. Application of 3D printing technology in CT-guided brachytherapy of vaginal stump tumor after cervical cancer surgery (in Chinese). *Chin J Radiat Oncol*, 2016, 25: 965–967 [于浪, 连欣, 晏俊芳, 等. 3D打印技术在CT引导宫颈癌术后阴道残端肿瘤近距离治疗中应用. 中华放射肿瘤学杂志, 2016, 25: 965–967]
- 18 Hou X, Liu A, Zhang F, et al. Dosimetric advantages of using multichannel balloons compared to single-channel cylinders for high-dose-rate vaginal cuff brachytherapy. *Brachytherapy*, 2016, 15: 471–476
- 19 Yan J F, Yu L, Hu K, et al. Study on the grading target area and OAR dose of cervical cancer radiotherapy (in Chinese). *Chin J Radiat Oncol*, 2017, 26: 1045–1049 [晏俊芳, 于浪, 胡克, 等. 宫颈癌腔内放疗分次间靶区及OAR剂量研究. 中华放射肿瘤学杂志, 2017, 26: 1045–1049]
- 20 Yu L, Yang B, Liu X, et al. Quality control test of radioactive source residence position and timer accuracy of post-installed therapeutic machine (in Chinese). *Chin J Radiat Oncol*, 2018, 27: 598–600 [于浪, 杨波, 刘峡, 等. 后装治疗机放射源驻留位置及计时器精度的质量控制检测. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27: 598–600]
- 21 Liu Z S, Guo J, Zhao Y Z, et al. Computed tomography-guided interstitial brachytherapy for locally advanced cervical cancer: introduction of the technique and a comparison of dosimetry with conventional intracavitary brachytherapy. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27: 768–775
- 22 Liu Z S, Guo J, Zhao Y Z, et al. Salvage interstitial brachytherapy based on computed tomography for recurrent cervical cancer after radical hysterectomy and adjuvant radiation therapy: case presentations and introduction of the technique. *J Contemp Brachyther*, 2016, 5: 415–421
- 23 Zhao Z, Zhang N, Liu Y, et al. Analysis of clinical utilization of ring applicator for combined intracavitary/interstitial image-guided brachytherapy treatment in Chinese patients with locally advanced cervical cancer. *J Contemp Brachyther*, 2020, 12: 252–259
- 24 Zhao Z P, Liu Y, Mao Z, et al. Study on the dosimetry contribution of oval body in intracavitary implant brachytherapy for cervical cancer (in Chinese). *Chin J Radiol Med Protect*, 2021, 41: 188–193 [赵志鹏, 刘影, 毛壮, 等. 宫颈癌腔内联合插植近距离放疗中卵圆体的剂量学贡献研究. 中华放射医学与防护杂志, 2021, 41: 188–193]
- 25 Brachytherapy Group of China Society for Radiation Oncology, Gynecological Oncology Group of Chinese Association for Therapeutic Radiation Oncologists, Brachytherapy Special Committee of Chinese Anti-Cancer Association. Chinese expert consensus on standardized application of two-dimensional brachytherapy for cervical cancer (in Chinese). *Chin J Radiat Oncol*, 2020, 29: 718–720 [中华医学会放射肿瘤治疗分会近距离治疗学组, 中国医师协会放射肿瘤分会妇科肿瘤学组, 中国抗癌协会近距离治疗专委会. 宫颈癌近距离腔内放疗二维治疗技术规范中国专家共识. 中华放射肿瘤学杂志, 2020, 29: 718–720]
- 26 The Brachytherapy Group of China Society for Radiation Oncology, The Gynecological Oncology Group of Chinese Association for Therapeutic

- Radiation Oncologists, The Brachytherapy Special Committee of Chinese Anti-Cancer Association. Chinese expert consensus on three-dimensional image guided brachytherapy for cervical cancer (in Chinese). *Chin J Radiat Oncol*, 2020, 29: 712–717 [中华医学会放射肿瘤治疗分会近距离治疗学组, 中国医师协会放射肿瘤分会妇科肿瘤学组, 中国抗癌协会近距离治疗专委会. 宫颈癌图像引导三维近距离后装治疗中国专家共识. *中华放射肿瘤学杂志*, 2020, 29: 712–717]
- 27 Wang W, Liu X, Hou X, et al. Posttreatment squamous cell carcinoma antigen predicts treatment failure in patients with cervical squamous cell carcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol*, 2019, 155: 224–228
- 28 Wang W, Liu X, Meng Q, et al. Nomograms predicting survival and patterns of failure in patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy: A special focus on lymph nodes metastases. *PLoS ONE*, 2019, 14: e0214498
- 29 Li X, Wei L C, Zhang Y, et al. The prognosis and risk stratification based on pelvic lymph node characteristics in patients with locally advanced cervical squamous cell carcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26: 1472–1479
- 30 Liu X, Meng Q, Wang W, et al. Predictors of distant metastasis in patients with cervical cancer treated with definitive radiotherapy. *J Cancer*, 2019, 10: 3967–3974
- 31 Liu Z, Liu X, Xiao B, et al. Segmentation of organs-at-risk in cervical cancer CT images with a convolutional neural network. *Phys Med*, 2020, 69: 184–191
- 32 Liu Z, Liu X, Guan H, et al. Development and validation of a deep learning algorithm for auto-delineation of clinical target volume and organs at risk in cervical cancer radiotherapy. *Radiother Oncol*, 2020, 153: 172–179
- 33 Qin N N, Xue X D, Wu A L, et al. Research on automatic delineation of cervical cancer clinical targets and organs at risk based on U-net convolutional neural network (in Chinese). *Chin J Med Phys*, 2020, 37: 524–528 [秦楠楠, 薛旭东, 吴爱林, 等. 基于U-net卷积神经网络的宫颈癌临床靶区和危及器官自动勾画的研究. *中国医学物理学杂志*, 2020, 37: 524–528]
- 34 Liu Z K, Liu X, Zhang F Q. Establishment of high-precision scientific research irradiation platform and measurement of radiation field parameters (in Chinese). *Med J Peking Union Med Coll Hosp*, 2016, 7: 421–424 [刘志凯, 刘峡, 张福泉. 高精度科研辐照平台的建立及辐射场参数测量. *协和医学杂志*, 2016, 7: 421–424]
- 35 Zhou Z, Zhao J, Hu K, et al. Single high-dose radiation enhances dendritic cell homing and t cell priming by promoting reactive oxygen species-induced cytoskeletal reorganization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 109: 95–108

A review of the evolution of radiotherapy for cervical cancer in honor of the centennial of Peking Union Medical College Hospital

LIU XiaoLiang, HOU XiaoRong, YANG Bo, SUN XianSong, LI WenBo, CHAI Shuang, HU Ke, QIU Jie & ZHANG FuQuan

Department of Radiation Oncology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Cervical cancer is a common gynecologic malignant tumor. Radiotherapy, as the main method of modern treatment for cervical cancer, can combat cancer comprehensively with the reasonable combination and coordination of internal and external radiation. External radiation can deliver beam over a large area, which can solve the problem of abdominal and pelvic lymph node metastasis. Internal beam (brachytherapy) can eliminate locally invasive tumors by point-to-point high-dose radiation, which has a good therapeutic effect on cervical cancer. Peking Union Medical College Hospital (PUMCH) has used radiation to treat cancers since its establishment 100 years ago. The radiotherapy department has conducted in-depth clinical research in the field of radiotherapy for cervical cancer and has established the PUMCH model of precise radiotherapy for cervical cancer. Taking the development of cervical cancer radiotherapy technology in PUMCH as an indication, this paper reviews the development process, technological innovation, and future prospects of cervical cancer radiotherapy technology.

cervical cancer, radiotherapy, precision radiotherapy

doi: [10.1360/SSV-2021-0181](https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2021-0181)