

# 复发性宫颈癌组织间插植并腔内近距离调强适形放射治疗效果分析

李莎 田种泽 岳养军 魏世华 薛龙 朱向辉 赵瑞

**【摘要】 目的** 探讨组织间插植并腔内近距离调强适形放射治疗复发性宫颈癌疗效及毒副反应。**方法** 65例手术+放疗与根治性放疗后复发的宫颈癌采用不同治疗方法,A组37例采用组织间插植+腔内近距离调强适形放射治疗,B组28例采用三维适形+传统腔内放射治疗,比较A、B两组的疗效差异与毒副反应。**结果** A组37例复发性宫颈癌完全缓解+部分缓解33例、稳定+进展4例;B组28例复发性宫颈癌完全缓解+部分缓解18例、稳定+进展10例,两组近期疗效比较有统计学意义( $\chi^2=5.849, P=0.016$ )。1、2、3年局控率,A组分别为86.2%、73.7%、43.7%,B组分别为77.7%、59.6%、11.8%,差异有统计学意义( $\chi^2=4.575, P=0.032$ );1、2、3年生存率,A组分别为88.5%、75.4%、47.6%,B组分别为78.2%、60.0%、23.8%,差异有统计学意义( $\chi^2=4.140, P=0.042$ )。毒副反应:放射性膀胱炎发生率A、B两组分别为10.8%、32.1%,差异有统计学意义( $\chi^2=4.533, P=0.033$ );放射性直肠炎发生率A、B两组分别为13.5%、39.3%,差异有统计学意义( $\chi^2=5.705, P=0.017$ );放射性盆腔纤维化发生率A、B两组分别为13.5%、14.3%,差异无统计学意义( $\chi^2=0.008, P=0.929$ )。**结论** 复发性宫颈癌组织间插植+腔内近距离调强适形放射治疗与体外三维适形放疗+传统腔内放射治疗相比有明显优势,具有疗效好、疗程短、毒副反应轻的特点。

**【关键词】** 宫颈肿瘤; 近距离放射疗法; 放射疗法,调强适形; 组织间插植

**Efficacy of interstitial implantation and lumen intensity-modulated conformal brachytherapy for recurrent cervical cancer patients** LI Sha, TIAN Zhong-ze, YUE Yang-jun, WEI Shi-hua, XUE Long, ZHU Xiang-hui, ZHAO Rui. Department of Radiation Oncology, Lanzhou General Hospital of PLA, Lanzhou 730050, China

Corresponding author: LI Sha, Email: doctorli6@vip.sohu.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the curative effect and toxicity of interstitial implantation intensity modulated brachytherapy for recurrent cervical cancer. **Methods** 65 recurrent patients with cervical cancer that have received radical surgery + radiotherapy or radiotherapy were treated with different methods, Group A (37 cases) were treated with interstitial implantation + intensity-modulated conformal brachytherapy, and Group B (28 cases) with three-dimensional conformal radiotherapy + intracavitary radiotherapy, the differences of curative effect and toxicity of two group were compared. **Results** There were 33 cases CR + PR, 4 cases SD + PD in Group A, and 18 cases CR + PR, 10 cases SD + PD in Group B, difference of short-term curative effect has statistical significance ( $\chi^2=5.849, P=0.016$ ). The local control rates of 1-, 2-, 3-years in Group A are 86.2%, 73.7%, 43.7%, and 77.7%, 59.6%, 11.8% in Group B respectively, the difference has statistical significant ( $\chi^2=4.575, P=0.032$ ); The survival rates of 1-, 2-, 3-years in Group A are 88.5%, 75.4%, 47.6%, and 78.2%, 60.0%, 23.8% in Group B respectively, the difference has statistical significant ( $\chi^2=4.140, P=0.042$ ); Toxicity: The incidences of radiation cystitis in Group A and B were 10.8%, 32.1%, the difference has statistical significant ( $\chi^2=4.533, P=0.033$ ); the incidences of radiation proctitis in Group A and B were 13.5%, 39.3%, the difference has statistical significant ( $\chi^2=5.705, P=0.017$ ); the incidences of radiation pelvic Group A and B were 13.5%, 14.3%, the difference

has fibrosis in not statistical significant ( $\chi^2 = 0.008, P = 0.929$ ). **Conclusions** Compared with three-dimensional conformal + intracavitary radiotherapy, the interstitial implantation + intensity-modulated conformal brachytherapy for recurrent cervical cancer patients has obviously advantages, and has the characteristics of good curative effect, short course, mild side-effect.

**[Key words]** Uterine cervical neoplasms; Brachytherapy; Radiotherapy, intensity-modulated; Inter-organizational

宫颈癌发病率居我国女性生殖系统恶性肿瘤之首, I A ~ II A 期以手术治疗为主, 其中盆腔淋巴结转移者术后辅以放化疗, II B ~ IV B 期以放射治疗为主辅以化疗<sup>[1]</sup>。宫颈癌经放射治疗后复发者中 60% 为局部复发, 40% 为远处转移, 有 80% 的复发发生在 2 年内。复发性宫颈癌治疗原则仍以放射治疗为主。但短期内再次行外照射, 会导致正常组织严重并发症, 如大出血、放射性肠炎、放射性膀胱炎、阴道直肠瘘、盆腔纤维化等。为此, 对采用 CT 引导下肿瘤组织间插植 + 腔内近距离调强适形放疗和体外三维适形 + 传统腔内放疗的两组进行分析, 探讨哪一种治疗方法更适宜复发性宫颈癌的治疗。

## 资料与方法

### 一、一般资料

回顾性分析兰州军区兰州总医院放疗科 2007 年 1 月 1 日至 2010 年 1 月 1 日收治的经病理诊断明确、根治性治疗后盆腔内复发的宫颈癌患者 65 例, 患者年龄 27 ~ 60 岁, 平均(47.22 ± 8.50)岁, 中位年龄 48 岁。其中 A 组患者 37 例采用组织间插植 + 腔内近距离调强适形放射治疗; B 组 28 例采用体外三维适形放射治疗 + 传统腔内近距离放射治疗。两组临床资料见表 1。所有患者均曾接受根治性手术 + 放射治疗(外照射剂量 DT 48 ~ 50 Gy, 腔内剂量 10 ~ 20 Gy)或根治性放射治疗(外照射剂量 DT 50 ~ 54 Gy, 腔内剂量 DT 36 ~ 42 Gy), 并满足如下条件: (1) 均为初治后盆腔内病变控制并维持 6 个月以上; (2) 复发病变范围限于阴道、阴道残端、宫颈及宫旁组织, 有可测量或可评价肿瘤; (3) 无盆腔外转移。本研究在开始前经医学伦理委员会批准, 所有患者治疗前签订知情同意书。

表 1 两组患者临床资料的比较(例)

组别	例数	年龄		血红蛋白		病理类型		病理分化		
		<40 岁	≥40 岁	≤120 g/L	>120 g/L	鳞癌	腺癌	高分化	中分化	低分化
A 组	37	22	15	12	25	35	2	2	27	8
B 组	28	17	11	7	21	27	1	0	25	3
$\chi^2$ 值		0.01		0.426		0.122		3.164		
P 值		0.919		0.514		0.727		0.206		

组别	肿瘤最大直径		初治后复发时间		KPS 评分	
	≤5 cm	>5 cm	≤48 个月	>48 个月	≤70 分	>70 分
A 组	20	17	29	8	15	22
B 组	16	12	19	9	10	18
$\chi^2$ 值	0.062		0.914		0.157	
P 值	0.804		0.399		0.692	

### 二、治疗方法

1. 组织间插植 + 腔内近距离调强适形放射治疗: 采用荷兰核通公司<sup>192</sup>Ir 高剂量率近距离放疗机放射治疗, 治疗步骤: (1) 根据 MR、CT 和妇科检查确定病变范围及其与正常组织解剖关系; (2) 根据病变范围预先设计施源针(进口空心塑管针)数目和进针方式; (3) 会阴部、阴道常规消毒, 铺无菌洞巾, 2% 利多卡因局部麻醉; 部分患者需盐酸哌替啶、盐酸异丙嗪注射液预处理; (4) 在 CT 模拟机引导下将施源针经会阴部皮肤或

阴道插植至病变区并尽量均匀分布(针距1.5~2.0 cm),并用阴道内填充碘纱条及会阴塑扣缝合于皮肤进行固定,同时放置腔施源器;(5)留置导尿管,注入生理盐水300 ml,夹闭导尿管(充盈的膀胱在减少受照体积同时将小肠推开远离治疗区域);(6)CT平扫定位,将盆腔及阴道的解剖三维图像经网络系统传至核通Plato调强适形治疗计划系统;(7)定义并勾画GTV(肿瘤区),CTV(临床靶区,GTV外放0.5 cm)和OAR(膀胱、直肠等危及器官);(8)采用Plato调强适形治疗计划系统优化各驻留点时间及计算靶区和危机器官剂量,使90%的等剂量曲线包括95%~100% CTV为治疗计划通过;(9)处方剂量:30~40 Gy;分割:2.5~3 Gy/次,2次/d,间隔6 h;(10)采用<sup>192</sup>Ir-高剂量率近距离放疗机放疗;(11)全部治疗计划结束后取出插植针及导尿管。

2. 三维适形+传统腔内近距离放射治疗:(1)三维适形放射治疗:采用Varian21-EX电子医用直线加速器产生的高能X射线实施放疗,根据MR、CT和妇科检查确定病变范围。治疗步骤:①负压垫体位固定;②CT增强扫描定位,将盆腔及阴道的解剖三维图像经网络系统传至美国Eclipse治疗计划系统;③定义并勾画GTV、CTV、PTV(计划靶区,CTV外放0.5 cm)、OAR(膀胱、直肠等危及器官),放疗计划制作使95%的等剂量曲线包括100%PTV为治疗计划通过;④处方剂量:36~40 Gy;分割:2 Gy·次<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,5次/周。(2)传统腔内近距离放射治疗:采用荷兰核通公司<sup>192</sup>Ir-高剂量率近距离放疗机放射治疗,①阴道置放圆柱形施源器;②X射线模拟定位机定位;③图像经网络系统传至核通Plato二维治疗计划系统;④参考点:阴道黏膜下5 mm,参考点剂量:5 Gy/次,2次/周,共4次。近距离放射治疗当日不行外照射。

### 三、疗效判定及毒副反应评价

近期疗效判定标准:按照WHO实体瘤疗效判定标准:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。毒副反应评价标准:急慢性放射损伤按美国肿瘤放射治疗协作组和欧洲肿瘤治疗研究协作组(RTOG/EORTC)分级标准进行评价。

### 四、随访及统计学处理

随访观察起点自患者再程治疗开始,放射治疗结束后随访采用门诊复查,随访结果采用SPSS 15.0软件进行统计学处理。临床资料及治疗并发症的比较采用 $\chi^2$ 检验;局控率、生存率的计算采用Kaplan-Meier法统计。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

随访起点自患者放射治疗结束后,随访采用门诊复查方法进行,截止日期为2010年12月31日,随访率100%(65/65)。

1. 近期疗效:A组37例复发性宫颈癌CR+PR 33例、SD+PD 4例;B组28例复发性宫颈癌CR+PR 18例、SD+PD 10例,两组近期疗效比较有统计学意义( $\chi^2 = 5.849, P = 0.016$ )。

2. 1、2、3年局控率(图1):A组患者分别为86.2%、73.7%、43.7%,B组患者分别为77.7%、59.6%、11.8%。差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.575, P = 0.032$ )。

3. 生存期:A、B组患者中位生存期分别为35、25个月。1、2、3年生存率(图2):A组患者分别为88.5%、75.4%、47.6%,B组患者分别为78.2%、60.0%、23.8%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.140, P = 0.042$ )。

4. 放疗并发症:评价膀胱、直肠及盆腔组织Ⅱ级以上的急、慢性放射损伤发生情况,评价标准为美国肿瘤放射治疗协作组和欧洲肿瘤治疗研究协作组(RTOG/EORTC)分级标准。随访期内放射性膀胱炎发生率A、B两组分别为10.8%、32.1%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.533, P = 0.033$ );放射性直肠炎发生率A、B两组分别为13.5%、39.3%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.705, P = 0.017$ );放射性盆腔纤维化发生率A、B两组分别为13.5%、14.3%,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.008, P = 0.929$ )。全组病例未观察到Ⅲ级以上放射性损伤。

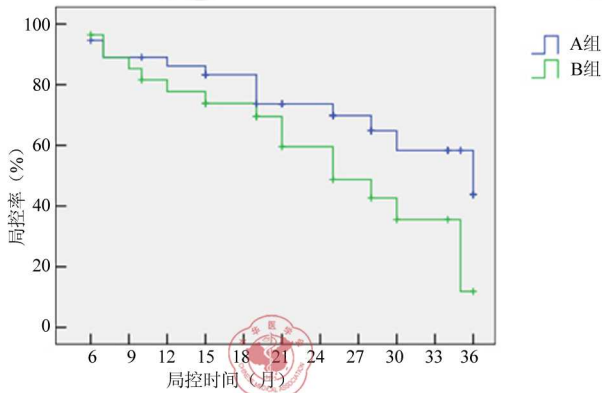


图1 两组1、2、3年局控率曲线

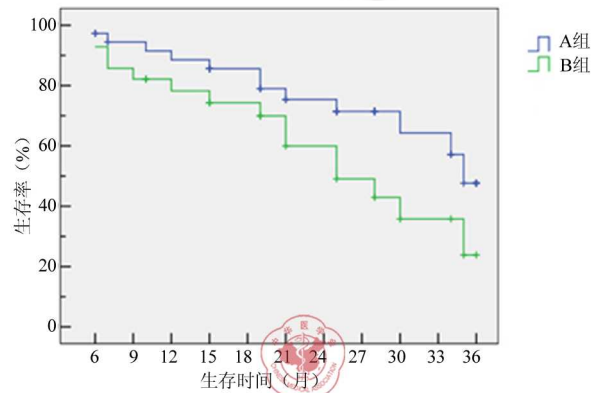


图2 两组1、2、3年生存率曲线

## 讨 论

宫颈癌治疗后复发病规律同其他肿瘤,大部分复发发生在治疗后短时间内并随时间延长而逐渐减少。据 Bazhenov 等<sup>[2]</sup>报道 285 例治疗后复发宫颈癌患者中 24 个月内复发者占 78.3%。临床分期晚、组织学分化低、腺癌及腺鳞癌、淋巴结转移等是宫颈癌复发的高危因素<sup>[3]</sup>,而与年龄无明显相关性<sup>[4]</sup>。宫颈癌复发部位主要为宫颈、宫旁、阴道等盆腔照射野内部位,Beagle 等<sup>[5]</sup>报道 180 例放射治疗后局部复发的患者,119 (66.1%) 例为野内复发,71 例(39.4%) 为野外复发,2 例(0.11%) 为腹股沟淋巴结转移,2 例(0.11%) 为野外复发及腹股沟淋巴结转移。复发患者治疗困难,预后差,治疗以化疗姑息为主,但是疗效不尽如人意,中位生存率 $\leq 10$  个月<sup>[6]</sup>。多位学者<sup>[7-10]</sup>对宫颈癌患者进行组织间插植三维适形近距离放射治疗,在 CT 或 MRI 图像上确定靶区,CT 引导下精确置管,定义肿瘤区、临床靶区、危及器官区及相应处方剂量,实现了肿瘤区精确高剂量照射,治疗效果显著,正常组织损伤轻。

此研究病例中 2 年内复发者居多,占总复发者 70.76%。A 组 37 例患者对宫颈癌复发部位采用组织间插植 + 腔内近距离调强适形放射治疗。其关键技术在于 CT 影像引导下施源针精确置留于肿瘤部位并保持相对均匀的间距,应用逆向调强适形治疗计划系统优化每一驻留点时间,使剂量分布根据肿瘤靶区形状调整。该技术与外照射调强放射治疗相比,肿瘤中心区剂量更高,膀胱、直肠充盈程度对剂量分布的影响更小。因治疗体位、呼吸运动对剂量分布无影响<sup>[11]</sup>,故只需设定 GTV 及 CTV,无需设定 PTV,加之<sup>192</sup>Ir 高剂量率近距离放射治疗具有剂量衰减梯度大等优势,使肿瘤得到高剂量照射而周边正常组织得到很好保护。1、2、3 年肿瘤局控率 A 组分别为 86.2%、73.7%、43.7%,B 组分别为 77.7%、59.6%、11.8%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.575, P = 0.032$ );1、2、3 年生存率 A 组分别为 88.5%、75.4%、47.6%,B 组分别为 78.2%、60.0%、23.8%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.140, P = 0.042$ )。结果显示组织间插植 + 腔内近距离调强适形放射治疗效果优于体外三维适形 + 传统腔内近距离放射治疗。

Badakh 等<sup>[12]</sup>对 22 例局部放射治疗后复发或残留的宫颈癌患者进行组织间插植近距离放射治疗,4 例(18.2%) 患者发生 4 级并发症。叶伟军等<sup>[13]</sup>对 25 例复发性宫颈癌进行组织间插植近距离调强放射治疗,实验组 5 例出现阴道直肠瘘,1 例发生 III 级以上放射性肠炎。此研究 A、B 两组放射性膀胱炎发生率分别为 10.8%、32.1%, $P = 0.033$ ,A 组膀胱 50% 剂量体积为 29.6 ml,B 组膀胱 50% 剂量体积为 72.0 ml,A 组膀胱受照剂量明显低于 B 组。A、B 两组放射性直肠炎发生率分别为 13.5%、39.3%, $P = 0.017$ ,A 组直肠 50% 剂量体积为 2.48 ml,B 组直肠 50% 剂量体积为 29.4 ml,A 组直肠受照剂量明显低于 B 组。A 组患者阴道内的圆柱形施源器与盆腔及阴道旁组织间施源针根据肿瘤-高危器官关系形成理想的剂量分布,在提高处方剂量同时又很好地保护了直肠。全组病例未观察到 III 级以上放射性损伤。此研究显示组织间插植 + 腔内近距离调强适形放射治疗技术剂量分布均匀、合理,治疗精度高,毒副反应轻,治疗增益比高,在不增加或降低放射治疗并发症前提下明显提高疗效、改善预后,为复发性宫颈癌的再次治疗开辟了一种新的治疗方法。

## 参 考 文 献

- [1] 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等. 肿瘤放射治疗学. 4版. 北京:中国协和医科大学出版社,2008:1007-1017.
- [2] Bazhenov AG, Guseinov KD, Khadzhimba AV, et al. Results of treatment for recurrent cancer of the uterine cervix. *Vopr Onkol*, 2009, 55:319-326.
- [3] 唐虹,杨越波,沈慧敏. 影响子宫颈癌复发的高危因素分析. *中国实用医药*, 2010, 5:28-30.
- [4] 田种泽,李莎,刘茗露,等. 宫颈癌放射治疗预后因素分析[J/CD]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2010, 4:1383-1385.
- [5] Beadle BM, Jhingran A, Yom SS, et al. Patterns of regional recurrence after definitive radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76:1396-1403.
- [6] 马绍康,高菊珍,吴令英,等. 宫颈癌复发肿瘤适形照射联合化疗30例的临床观察. *中国肿瘤临床*, 2006, 33:96-98.
- [7] Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol*, 2006, 78:67-77.
- [8] Tan LT, Coles CE, Hart C, et al. Clinical Impact of Computed Tomography-based Image-guided Brachytherapy for Cervix Cancer using the Tandem-ring Applicator-the Addenbrooke's Experience. *Clinical Oncology*, 2009, 21:175-182.
- [9] Haie-Meder C, Mazeron R, Verezesan O, et al. Three-dimensional brachytherapy optimization techniques in the treatment of patients with cervix cancer. *Cancer Radiother*, 2009, 13:520-524.
- [10] Narayan K, Barkati M, van Dyk S, et al. Image-guided brachytherapy for cervix cancer; from Manchester to Melbourne. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2010, 10:41-46.
- [11] Cengiz M, Gurdalli S, Selek U, et al. Effect of bladder distension on dose distribution of intracavitary brachytherapy for cervical cancer: three-dimensional computed tomography plan evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70:464-468.
- [12] Badakh DK, Grover AH. Reirradiation with high-dose-rate remote afterloading brachytherapy implant in patients with locally recurrent or residual cervical carcinoma. *J Cancer Res Ther*. 2009, 5:24-30.
- [13] 叶伟军,曹新平,李爱菊,等. 插植调强近距离放射治疗复发性宫颈癌的临床研究. *中华肿瘤防治杂志*, 2009, 16:1427-1429.

(收稿日期:2011-03-07)

(本文编辑:吴莹)

李莎,田种泽,岳养军,等. 复发性宫颈癌组织间插植并腔内近距离调强适形放射治疗效果分析[J/CD]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2011, 5(7):1896-1900.