

## · 临床研究与应用 ·

同步放化疗联合伽马刀治疗伴盆腔淋巴结转移  
宫颈癌的临床研究

刘秀兰 宝莹娜

**摘要 目的:**评价同步放化疗联合伽马刀治疗伴盆腔淋巴结转移宫颈癌的疗效及不良反应。**方法:**回顾性分析42例内蒙古医科大学附属第一医院放疗科同步放化疗治疗伴淋巴结转移宫颈癌患者。外照射三维适形调强放疗(IMRT)的盆腔剂量PTV为50.4 Gy/28 F,淋巴结剂量为PGTVnd 59.92 Gy/28 F,联合腔内照射剂量为36 Gy/6 F。同步化疗方案为顺铂40 mg/m<sup>2</sup>/周,静脉滴注。同步放化疗结束后3个月复查,对淋巴结仍有残存患者行局部伽马刀治疗,剂量为10~15 Gy/3~4 F。**结果:**3个月近期疗效为83.3%(35/42)。6、9、12个月局部控制率分别为88.1%(37/42)、83.3%(35/42)、80.0%(32/40)。1、2年生存率分别为77.5%(31/40)、70.0%(28/40)。主要不良反应包括放射性小肠炎[11.9%(5/42)]、直肠炎[38.1%(16/42)]、膀胱炎[7.1%(3/42)]、消化道反应[90.5%(38/42)]与粒细胞减少[85.7%(36/42)],其中绝大多数为1~2级反应。**结论:**同步放化疗联合伽马刀治疗伴盆腔淋巴结转移宫颈癌疗效较好,不良反应在可接受范围之内,是临床可行的治疗手段。

**关键词** 同步放化疗 伽马刀治疗 宫颈癌

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20141547

### Clinical study of concurrent chemoradiotherapy combined with gamma knife therapy for cervical cancer with positive pelvic lymph node

Xiulan LIU, Yingna BAO

Correspondence to: Xiulan LIU; E-mail: liuxiulan310@163.com

Department of Radiotherapy, Inner Mongolia Medical University Affiliated Hospital, Hohhot 010050, China

**Abstract Objective:** To evaluate therapeutic efficacy and adverse reactions of synchronous chemoradiotherapy combined with gamma knife therapy for pelvic lymph node metastasis of cervical cancers. **Methods:** Data of 42 cervical cancer patients who suffered from residual pelvic lymph node metastasis and received concurrent chemoradiotherapy were retrospectively analyzed. Intensity-modulated radiotherapy was used in the treatment. The prescribed doses of planning target volume and pelvic metastasized lymph node of the planned gross tumor volume were 50.4 Gy/28 F and 59.92 Gy/28 F, respectively. The combined internal irradiation dose was 6 Gy/6 F. Concurrent chemotherapy was administered with 40 mg/m<sup>2</sup>·w cisplatin. Three months after chemoradiotherapy was completed, the patients with residual pelvic positive lymph node received additional dose ranging from 10 Gy to 15 Gy at three or four fractions by using a gamma knife. **Results:** Near-term efficacy was 83.3% (35/42) in three months. Local control rates were 88.1% (37/42), 83.3% (35/42), and 76.2% (32/42) in 6, 9, and 12 months, respectively. The 1- and 2-year survival rates were 77.5% (31/40) and 70.0% (28/40), respectively. The incidence rates of radiation enteritis, proctitis, cystitis, gut toxicity, and neutrocytopenia were 11.9% (5/42), 38.1% (16/42), 7.1% (3/42), 90.5% (38/42), and 85.7% (36/42), respectively, and the majority of these conditions were classified as grades I and II. **Conclusion:** Synchronous chemoradiotherapy combined with gamma knife therapy is an effective and feasible treatment method for pelvic lymph node metastasis of cervical cancer; this method exhibits a minimal adverse reaction.

**Keywords:** concurrent chemo-radiotherapy, gamma knife therapy, cervical cancer

宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,内蒙古属于高发区。患者就诊时大多数已为局部晚期,盆腔淋巴结转移常见,其为重要的影响预后的不良因素,发现时已失去手术治疗机会。同步放化疗是中晚期宫颈癌的标准治疗模式,在提高肿瘤局部控制率同时显著改善了患者的生存期<sup>[1-3]</sup>,但仍有一部分患者治疗失败,究其原因主要是肿瘤局部未控,其次

为远处转移<sup>[4]</sup>。尤其对于盆腔转移的淋巴结,由于周围正常组织器官剂量的耐受性限制,以往常规放疗的剂量提升至50 Gy已属不易。近年来,随着放疗设备的不断发展,放疗技术的改进,三维适形调强放疗(IMRT)在降低周围正常组织受量的同时,肿瘤的放射剂量得到一定程度提高,淋巴结剂量提升至60 Gy成为可能。尽管如此,尚有一部分患者的病变未能

作者单位:内蒙古医科大学附属第一医院放疗科(呼和浩特市010050)

通信作者:刘秀兰 liuxiulan310@163.com

得到有效控制,严重影响预后。如何在保证正常组织耐受前提下,进一步提高肿瘤的放射剂量,进而提高疗效,是亟待解决的问题。本研究为回顾性研究,旨在探讨伴盆腔淋巴结转移宫颈癌患者同步放化疗后仍有淋巴结残存者,说明伽马刀治疗的安全性和有效性。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

选取2009年5月至2013年12月于内蒙古医科大学附属医院放疗科接受同步放化疗后仍有盆腔转移淋巴结残存,给予伽马刀治疗的患者42例,年龄33~70岁,中位年龄59岁。其中鳞癌38例,腺癌4例。入选标准:1)年龄 $\leq$ 70岁;2)KPS评分 $\geq$ 70分;3)经组织病理学和/或细胞学检查明确诊断为宫颈癌;4)查体及增强MRI、CT等影像学检查确诊为宫颈癌IIb~IVa期(FIGO分期),伴盆腔淋巴结转移;5)同步放化疗后盆腔转移淋巴结仍有残存;6)未出现远处转移;7)肝、肾功能无明显异常,外周血象基本正常,心电图基本正常;8)了解病情,知晓相关治疗的作用及其不良反应,自愿接受治疗,并签署放疗、化疗同意书。排除标准:1)年龄 $>$ 70岁;2)KPS评分 $<$ 70分;3)同步放化疗后盆腔转移淋巴结无残存者;4)出现远处转移;5)肝、肾功能明显异常,难以耐受治疗;6)不知情或不同意治疗者。

### 1.2 治疗方法

1.2.1 三维适形调强放疗 常规模拟增强CT定位。GTVnd为盆腔转移淋巴结;临床靶区(CTV)包括GTVnd,宫颈、子宫和部分髂总、髂外、髂内、骶前、闭孔等相应淋巴引流区;GTVnd外放5 mm命名为PGT-Vnd。计划靶区(PTV)为CTV头脚侧外放10 mm,腹背侧外放8 mm,左右侧外放5 mm。95% PTV为50.4 Gy/28 F,95% PGT-Vnd为59.92 Gy/28 F。周围器官限量:直肠 $\leq$ 40 Gy,小肠V50 $\leq$ 10%,膀胱V50 $\leq$ 25%。联合腔内照射剂量为36 Gy/6 F。

1.2.2 化疗 同步化疗采用顺铂40 mg/m<sup>2</sup>/周,静脉滴注,常规水化、止吐、保肝等治疗。

1.2.3 伽马刀治疗 同步放化疗结束3个月行盆腔MRI/CT检查,盆腔转移淋巴结消失患者,或转移淋巴结残存行PET-CT局部检查但病灶的FDG摄取未见明显异常的患者,均需定期复查。若可见异常摄取,标准摄取值(SUV) $>$ 3考虑为肿瘤残存,局部伽马刀治疗。肿瘤靶区(GTV)为残存转移淋巴结;PTV为GTV外放5 mm,50%等剂量曲线包绕PTV,PTV为10~15 Gy/3~4 F。

1.2.4 疗效评价 疗效参照WHO可测量肿瘤评价标准进行影像学评价,分为完全缓解(CR)、部分缓解

(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。对于MRI/CT检查显示盆腔残存淋巴结缩小不明显,未达50%甚至增大的SD和PD患者,行局部PET-CT检查。PET-CT评价:SUV值较前次显像降低50%以上,定为阳性显像;SUV值无明显减低,甚至增高者,定为阴性显像。有效包括CR、PR和PET阳性显像者;无效包括SD和PD中除去PET阳性显像者。局部控制率为有效病例占总样本比例。同时观察放疗毒副反应。放疗放射损伤根据美国/欧洲肿瘤放射协作组(RTOG/EORTC)损伤分级标准评价。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 16.0软件对数据进行处理,以Kaplan-Meier方法计算局部控制率。

## 2 结果

### 2.1 局部控制率

42例患者全部完成治疗。治疗后3个月复查行近期疗效评价,CR 9例(21.4%)、PR 19例(45.2%)、SD 12例(28.6%)、PD 2例(4.8%),其中12例SD病例中7例PET-CT阳性显像。总有效病例(CR+PR+PET-CT阳性显像)为35例,局部控制率83.3%(35/42)。治疗后6个月复查,PR患者增加1例,PET-CT阳性显像者增加1例,有效病例37例,局部控制率88.1%(37/42)。9、12个月局部控制率分别为83.3%(35/42)、80.0%(32/40)。

### 2.2 患者生存情况

随访至截止时间2014年4月,2例患者治疗结束不足1年。患者的生存率1年为77.5%(31/40),2年为70.0%(28/40)。

### 2.3 不良反应

患者主要的不良反应为放射性小肠炎、直肠炎、膀胱炎,消化道反应和白细胞减低。绝大多数为1~2级反应,少数为3级,无严重反应(4级),经对症处理均改善(表1)。

表1 放射性损伤发生率(n=42)

Table 1 Incidence rate of radiation injury (n=42)

Adverse reactions	Number of cases (%)				Totals
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	
Radiation-induced enteritis	3(7.1)	2(4.8)	0(0)	0(0)	5(11.9)
Radiation-induced proctitis	11(26.2)	4(9.5)	1(2.4)	0(0)	16(38.1)
Radiation-induced cystitis	3(7.1)	0(0)	0(0)	0(0)	3(7.1)
Gut toxicity	32(76.2)	6(14.3)	0(0)	0(0)	38(90.5)
Neutrocytopenia	26(61.9)	6(14.3)	4(9.5)	0(0)	36(85.7)

## 3 讨论

放疗是治疗中晚期宫颈癌的主要手段,放射性损伤是制约放疗剂量非常重要的因素。对于伴盆腔

淋巴结转移的局部晚期宫颈癌,IMRT在保证靶区剂量同时,可明显降低周围组织受量,较三维适形放疗(3D-CRT)更占优势<sup>[5-7]</sup>。本研究的外照射应用IMRT技术使周围正常组织器官受量控制在较低水平,直肠 $\leq 40$  Gy,小肠V50 $\leq 10\%$ ,膀胱V50 $\leq 25\%$ ,使转移淋巴结PGTVnd剂量可达到59.92 Gy/28 F,等效生物学剂量达61 Gy,同时宫颈原发病灶内外照射总剂量达到86 Gy,等效生物学剂量达98 Gy,而三维适形放疗却根本无法达到这样的靶区剂量。尽管如此,对于治疗后盆腔转移淋巴结仍有残存的患者,由于周围正常组织尤其是肠管等的剂量耐受性限制,继续给予靶区加量在临床上相当困难。伽马刀是利用射线的集合聚焦原理,通过精确的立体定向将大量 $\gamma$ 射线旋转聚焦于病灶,多次大剂量照射。本研究使用全身伽马刀治疗系统,剂量强度从焦点中心向边缘快速衰减,靶外剂量递减十分陡峭,半影区范围小,20%~80%等剂量线范围为0.5~1.0 cm,在提高靶区剂量的同时,很大程度地减小正常组织器官的照射剂量,进一步提高残存病灶剂量,可达到控制肿瘤的目的。丁颖等<sup>[8]</sup>对局部晚期非小细胞肺癌同步放化疗后仍有残存的患者,给予伽马刀治疗,得到明显疗效的同时,放射性损伤无明显增加。本研究伽马刀对残存病灶的治疗剂量为10~15 Gy/3~4 F,等效生物学剂量为13~19 Gy,转移淋巴结放疗总剂量达到74~80 Gy,获得较满意的疗效。3、6、9、12个月局部控制率分别达到83.3%、88.1%、83.3%、80.0%,1、2年生存率分别达到77.5%、70.0%,同时放疗损伤无明显增加。

宫颈癌对大多数抗癌药物敏感性一般,化疗有效率不超过15%,同步化疗被认为是中晚期宫颈癌最有效的治疗方法之一<sup>[9-11]</sup>。顺铂具有放疗增敏作用,与放疗同步联合,一方面增强放疗疗效,另一方面可清除亚临床病灶和远处微转移病灶,进而提高疗效<sup>[12-15]</sup>,使得致死风险下降30%~50%。本研究显示同步放化疗在控制原发病灶及淋巴引流区域的同时,伽马刀治疗提高了肿瘤局部剂量,从而提高了局部控制率,降低远处转移风险,延长生存期。虽然不良反应有所增加,放射性小肠炎、直肠炎、膀胱炎发生率分别为11.9%(5/42)、38.1%(16/42)、7.1%(3/42),消化道反应为90.5%(38/42),粒细胞减少发生率为85.7%(36/42),但大多为轻度反应,经对症处理,所有患者均顺利完成治疗,治疗仍是安全的。

总之,同步放化疗联合伽马刀治疗伴盆腔淋巴结转移宫颈癌患者是临床可行的治疗手段。由于本研究病例较少,随访时间尚短,其安全性、长期疗效有待进一步研究。

## 参考文献

- 1 Cai YM, Qin YK, Yao Q. Progress of radiation therapy for advanced cervical cancer[J]. *Modern Oncology*, 2010, 18(7):1440-1444.[蔡玉梅,秦玉坤,姚 嫻.晚期宫颈癌放射治疗进展[J].*现代肿瘤医学*,2010,18(7):1440-1444.]
- 2 Greer BE, Koh WJ, Abu-Rustum NR, et al. Cervical cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010, 8(12):1388-1416.
- 3 Wang N, Guan QL, Wang K, et al. Radiochemotherapy versus radiotherapy in locally advanced cervical cancer: a meta-analysis[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2011, 283(1):103-108.
- 4 Li KX, Zhang JL. Clinical study on deep hyperthermia in combined with radiochemotherapy for the treatment of locoregionally advanced cervical cancers[J]. *Modern Oncology*, 2012, 20(3):595-598.[李凯新,张江灵.深部热疗加同步放化疗治疗局部晚期宫颈癌的临床研究[J].*现代肿瘤医学*,2012,20(3):595-598.]
- 5 Wang XF, Chen YB, Han ZL, et al. Comparing study of concurrent chemotherapy of intensity-modulated radiotherapy and three dimensional conformal radiotherapy combined intracavitary radiotherapy for advanced cervix cancer[J]. *Chin J Gerontol*, 2013, 33(17):4119-4121.[王晓斐,陈玉丙,韩志龙,等.调强放疗与三维适形放疗联合腔内放疗同步化疗治疗中晚期宫颈癌的对比[J].*中国老年学杂志*,2013,33(17):4119-4121.]
- 6 Portance L, Chao KS, Grigsby PW, et al. Intensity-modulated radiation therapy(IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(1):261-266.
- 7 Forrest J, Presutti J, Davidson M, et al. A dosimetric planning study comparing intensity-modulated radiotherapy with four-field conformal pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervical carcinoma[J]. *Clin Oncol(R Coll Radiol)*, 2012, 24(4):e63-70.
- 8 Ding Y, Wang XC, Liu XQ, et al. A prospective clinical trial of docetaxel combined cisplatin concurrent chemoradiotherapy with later stereotactic body radiotherapy(SBRT) in treatment of locally advanced non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2012, 17(9):840-844.[丁 颖,王希成,刘晓清,等.同步放化疗后程立体定向体部放疗补量治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].*临床肿瘤学杂志*,2012,17(9):840-844.]
- 9 Xu XY, Wang JJ, Zou LJ. Clinical efficacy of the concomitant chemoradiotherapy for medium-term and advanced cervical cancer[J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2013, 28(5):541-544.[徐晓颖,王佳佳,邹丽娟.放化疗同步治疗中晚期宫颈癌的疗效分析[J].*实用癌症杂志*,2013,28(5):541-544.]
- 10 Jin H, Yang JM, Hou YX. Recent curative effect observation of sequential and concurrent radiochemotherapy for cervical cancers[J]. *Xinjiang Medical Journal*, 2013, 43:41-43.[金 华,杨金梅,侯友翔.宫颈癌序贯放化疗与同步放化疗近期临床疗效观察[J].*新疆医学*,2013,43:41-43.]
- 11 Zhang XM, Yang YL, Gao AF. Clinical observation of radiochemotherapy for the treatment of advanced cervical cancers[J]. *China Foreign Medical Treatment*, 2013, 4:87-89.[张秀敏,杨永丽,高安凤.同步放化疗治疗中晚期宫颈癌的临床观察[J].*中外医疗*,2013,4:87-89.]
- 12 Wang YZ. Curative effect observation of cisplatin combined with radiotherapy in treatment with cervical cancer[J]. *Sichuan Medical*

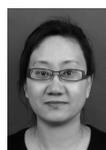
- Journal, 2010, 31(7):943-944.[王玉珍.顺铂联合放疗治疗子宫颈癌的疗效观察[J].四川医学,2010,31(7):943-944.]
- 13 Huang P, Zhou L, Wang LH, et al. Clinical effect of preoperative chemoradiotherapy and radiotherapy for the patients with IB2 and IIA cervical cancer[J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2011, 18(16): 1290-1292.[黄萍,周莉,王鑫虹,等. I B2 和 II A 期宫颈癌术前放化疗与放疗的近期疗效分析[J].中华肿瘤防治杂志,2011,18(16): 1290-1292.]
- 14 Cheng HH, L GS, Li DS. The efficacy of different concurrent chemoradiotherapy in advanced cervical carcinoma[J]. Chin J Clin Obstet Gynecol, 2010, 11(1):31-33.[程惠华,林贵山,李东石.不同放化疗方案治疗中晚期宫颈癌的疗效比较[J].中国妇产科临床杂志, 2010,11(1):31-33.]

- 15 Wang XL, Li LH. The curative effect of cisplatin concurrent chemotherapy and radiotherapy on local advanced cervical cancer [J]. Journal of Kunming Medical University, 2011, 32(8):95-97.[王晓莉,李丽华.顺铂同期放化疗治疗局部晚期宫颈癌的疗效观察[J].昆明医学院学报,2011,32(8):95-97.]

(2014-09-09 收稿)

(2015-01-04 修回)

(编辑:张侃)



#### 作者简介

刘秀兰 专业方向为肿瘤的放疗及综合治疗。

E-mail: liuxiulan310@163.com

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 腹腔镜手术治疗膀胱癌长期疗效良好

最近《英国泌尿外科学杂志国际版》期刊发表的一项研究显示,腹腔镜手术治疗膀胱癌患者的长期生存率与开放手术相当。这是迄今为止最大规模的比较腹腔镜手术与开放性手术治疗膀胱癌长期疗效的随机对照临床研究。

开放性根治性膀胱切除术,即通过开腹手术摘除膀胱,是治疗肌层浸润性膀胱癌和高危非肌层浸润性膀胱癌的治疗选择,但手术也会导致严重的并发症。一些医院采用腹腔镜根治性膀胱切除术等微创技术对患者进行治疗,但是关于这种微创手术控制肿瘤长期疗效方面的研究却比较少。

欧洲泌尿外科协会的相关技术部门建立了一个包含整个欧洲腹腔镜根治性膀胱切除术信息的大型数据库。比利时布鲁塞尔自由大学的 Albisinni 与 Velthoven 领导的团队,通过检索该数据库发现,腹腔镜根治性膀胱切除术控制肿瘤的长期疗效较为满意。接受该手术的患者5年及10年无肿瘤复发率分别为66%及62%。

研究者指出,通过分析500多例患者的资料,并对这些患者平均随访5年,所获得的结果对于全球医生评估这种微创手术的有效性极为重要。分析表明,如果手术操作得当,膀胱癌腹腔镜手术的安全性与开放手术相同,肿瘤控制率也相同,同时还具备微创手术方式的优势。

研究者认为,在世界范围内对机器人辅助根治性膀胱切除术(另一种微创手术)的兴趣也在日益增加。但是很多欧洲医院并没有自己的机器人手术平台,换句话说,腹腔镜设备更具普遍性。因此,这些数据为已开展了腹腔镜根治性膀胱切除术的泌尿科医生,以及希望开展此手术的医生提供了重要的信息。虽然腹腔镜手术存在一定的难度,需要有一段学习适应期,但这项结果仍支持使用腹腔镜手术治疗膀胱癌。

——引自“全球肿瘤快讯”