

· 临床研究 ·

中晚期宫颈癌调强放疗和常规盆腔野放疗的急性不良反应及近期疗效比较

杜银萍^{1,2}, 贾雪梅^{2*}¹常州市肿瘤医院妇产科, 江苏 常州 213000; ²南京医科大学附属妇产医院妇科, 江苏 南京 210093

[摘要] 目的: 比较中晚期宫颈癌患者外照射行调强放疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)及常规盆腔野放疗的近期疗效及急性不良反应。方法: 选取2015年1月—2017年12月在常州市肿瘤医院行根治性放疗的FIGO临床分期在ⅡB~ⅣA期的宫颈癌初治患者共87例, 患者根据自身情况自愿选择放疗方法。其中46例予常规盆腔野放疗: 盆腔野外照射剂量达30 Gy, 改为盆腔四野照射, 予盆腔中央挡铅4.0 cm, 外照射总量约50 Gy, 分25次完成。41例予IMRT: 临床计划靶区(planning target volume, PTV)酌情给予46~50 Gy, 大体肿瘤靶区(gross tumor volume node, GTVnd)同步加量54~60 Gy, 分25~28次完成。在患者体外照射剂量达30 Gy后, 开始予¹⁹²Ir放射源行阴道近距离放疗, 分次剂量6~7 Gy, 共4~6次, 总量25~36 Gy。放疗期间予奈达铂化疗, 40 mg/m²静脉滴注, 1周1次, 4~6次。结果: 急性放疗不良反应主要为骨髓抑制、胃肠道反应、泌尿系反应, 随放疗剂量的累加, IMRT组骨髓抑制程度、胃肠道不良反应程度、泌尿系不良反应程度均低于常规放疗组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而两组近期完全缓解、部分缓解、总有效率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 在不影响疗效的前提下, 中晚期宫颈癌患者予IMRT可降低放疗急性不良反应, 改善患者生活质量。

[关键词] 中晚期宫颈癌; 放射治疗; 急性不良反应**[中图分类号]** R711**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2020)11-1654-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20201114

乳腺癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌是目前女性最常见的四大恶性肿瘤, 在过去30年里, 中国宫颈癌的发病率提高了10%~40%^[1]。据WHO的数据估算, 每年全世界宫颈癌的新发病例有528 000例, 死亡约26 000例^[2]。其中, 亚洲宫颈癌发病率、病死率均占50%以上^[3]。宫颈癌的治疗方法有手术治疗、放射治疗、化疗, 早期宫颈癌以手术治疗为主, ⅡB期以后的浸润性宫颈癌以放射治疗为主, 辅以手术、化疗。体外放疗联合腔内后装治疗是目前宫颈癌放射治疗的标准模式。近年来传统的体外放疗已逐渐被调强放疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)所取代, 与传统放疗相比, IMRT提高了肿瘤靶区剂量, 降低了患者正常组织的照射剂量, 减少了不良反应, 从而改善患者生活质量, 已成为临床医师治疗宫颈癌的主要手段。本研究选取2015年1月—2017年12月在常州市肿瘤医院行IMRT与常规盆腔野放疗的中晚期宫颈癌患者, 比

较两组的治疗效果, 现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究选取2015年1月—2017年12月在常州市肿瘤医院行根治性放疗的FIGO临床分期在ⅡB~ⅣA期的宫颈癌初治患者共87例, 年龄32~66岁, 其中宫颈鳞癌84例, 腺癌1例, 腺鳞癌1例, 低分化癌1例, 患者根据自身情况自愿选择放疗方法。其中46例予常规盆腔野放疗: ⅡB期20例、ⅢA期2例、ⅢB期21例、ⅣA期3例; 鳞癌45例, 低分化癌1例。41例予IMRT: ⅡB期21例、ⅢA期2例、ⅢB期16例、ⅣA期2例; 鳞癌39例, 腺鳞癌1例, 腺癌1例。两组患者临床基线资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准, 所有患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案

所有患者均经过CT、MRI、PET等影像学评估, 并经宫颈活检确诊, 根据有无淋巴结转移制定具体

[基金项目] 国家自然科学基金(81872126, 81572556)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: xmjia@njmu.edu.cn

放疗计划。无淋巴结转移的患者,行盆腔外照射+奈达铂(nedaplatin, NDP)周剂量同步化疗+腔内后装治疗;仅盆腔淋巴结阳性的患者,行盆腔外照射+NDP周剂量同步化疗+腔内后装治疗+腹主动脉旁淋巴结放疗;若盆腔淋巴结和腹主动脉旁淋巴结均阳性时,行延伸野放疗+NDP周剂量同步化疗+腔内后装治疗。

1.2.2 体外放疗

IMRT组:患者仰卧,真空体膜固定体位,双手上举抱肘置于前额。CT扫描,数据传入治疗计划系统(treatment planning system, TPS),勾画靶区和危及器官(organ at risk, OAR),上界为腰4椎体上缘,下界为闭孔下缘1.0 cm,临床靶区(clinical target volume, CTV)由宫颈原发肿瘤靶区(gross target volume, GTV)与子宫及宫旁组织、部分阴道及周边淋巴引流区构成,包括髂总、髂内外、闭孔、骶前淋巴引流区;CTV左右、上下、前后外放0.7 cm构成临床计划靶区(planning target volume, PTV),再由物理师完成转移盆腔淋巴结的靶区勾画,并设为大体肿瘤靶区(gross tumor volume node, GTVnd);OAR包括脊髓、小肠、结肠、直肠、肛管、膀胱、股骨头以及骨盆等。采用6 MV X线进行IMRT,使95%等剂量曲线包绕PTV,PTV酌情予46~50 Gy, GTVnd同步加量至54~60 Gy,分25~28次完成。

常规放疗组:所有患者治疗前行盆腔三合诊检查及全腹CT或MRI检查,确定肿瘤部位及靶区,定位当天,排空膀胱,经模拟机定位,上界达第5腰椎椎体上缘,下界位于闭孔下缘,肿瘤累及阴道下1/3者,下界位于阴道口,外侧界位于真骨盆外1.5 cm;盆腔淋巴结和/或腹主动脉旁淋巴结阳性时,予延伸野照射,上界至第12胸椎下缘,宽度8.0 cm;剂量2.0 Gy/次,每周5次,盆腔野外照射剂量达30 Gy,改为盆腔四野照射,予盆腔中央挡铅4.0 cm,外照射总量在50 Gy左右。

1.2.3 腔内后装治疗

所有患者在体外照射剂量达30 Gy后,开始予¹⁹²Ir放射源行阴道近距离放疗,分次剂量6~7 Gy,共4~6次,总量予25~36 Gy。

1.2.4 同步化疗

患者放疗期间均予NDP增敏化疗,NDP 40 mg/m²静脉滴注,1周1次,4~6次。

1.2.5 观察指标及疗效评价标准

观察指标:患者治疗期间每周记录血常规(白细胞计数、粒细胞数、血小板计数)、胃肠道不良反应、泌尿系不良反应,评价标准参考美国放射治疗

协作组(radiation therapy oncology group, RTOG)急性放射性损伤分级标准。

疗效评价:治疗期间每周对患者进行妇科三合诊检查,记录宫颈肿瘤大小、浸润深度;治疗结束后嘱患者定期复查,并于1个月、3个月、6个月行盆腔CT检查,与治疗前比较,按照实体瘤的疗效评价标准(RECIST)评估近期疗效:完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)、进展(progressive disease, PD),总有效率(overall response, OR)为CR+PR。

1.3 统计学方法

采用SPSS22.0软件,放疗不良反应程度比较采用两独立样本的非参数检验(Mann-Whitney *U* 秩和检验),两组间疗效计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性放疗不良反应

两组急性放疗不良反应主要为骨髓抑制、胃肠道反应、泌尿系反应。治疗第1周,两组白细胞计数、粒细胞数下降程度、泌尿系不良反应差异无统计学意义($P > 0.05$),血小板数下降程度、胃肠道不良反应差异有统计学意义($P < 0.05$,表1);治疗第2周,白细胞计数、粒细胞数及泌尿系反应差异均有统计学意义($P < 0.05$),血小板计数下降程度及胃肠道不良反应差异无统计学意义($P > 0.05$,表2);治疗第3周,白细胞计数、血小板计数下降程度、胃肠道反应及泌尿系反应差异均有统计学意义($P < 0.05$,表3);治疗第4周,两组均予第1次阴道近距离放疗,白细胞计数、粒细胞数、血小板计数下降程度及胃肠道反应差异均无统计学意义($P > 0.05$),泌尿系反应差异有统计学意义($P < 0.05$,表4);治疗第5周,白细胞计数、粒细胞数下降程度、胃肠道反应及泌尿系反应差异均有统计学意义($P < 0.05$),血小板计数下降程度差异无统计学意义($P > 0.05$,表5);治疗第6周,白细胞计数、粒细胞数下降程度、胃肠道反应及泌尿系反应差异均有统计学意义($P < 0.05$),血小板计数下降程度差异无统计学意义($P > 0.05$,表6)。

2.2 近期疗效

治疗结束后1个月,所有患者均达到CR或PR,无PD患者;治疗结束后3个月、6个月,两组均出现不同程度的PD患者,但差异无统计学意义(P 均 > 0.05 ,表7),两组近期疗效差异无统计学意义。

表1 IMRT组与常规放疗组宫颈癌患者治疗第1周的急性不良反应 (n)

组别	例数	骨髓抑制分级						胃肠道反应			泌尿系反应	
		白细胞		粒细胞		血小板		I	II	III	I	II
		I~II	III~IV	I~II	III~IV	I~II	III~IV					
IMRT组	41	6	0	1	0	1	0	8	4	0	0	0
常规放疗组	46	10	0	0	0	7	0	20	6	0	1	0
Z值		-0.960		-1.059		-2.590		-2.311			-0.944	
P值		0.337		0.289		0.010		0.021			0.345	

表2 IMRT组与常规放疗组宫颈癌患者治疗第2周的急性不良反应 (n)

组别	例数	骨髓抑制分级						胃肠道反应			泌尿系反应	
		白细胞		粒细胞		血小板		I	II	III	I	II
		I~II	III~IV	I~II	III~IV	I~II	III~IV					
IMRT组	41	19	0	7	0	7	0	5	14	0	5	0
常规放疗组	46	24	6	18	0	14	0	12	17	0	17	1
Z值		-2.286		-2.390		-1.859		-1.484			-4.465	
P值		0.022		0.017		0.063		0.138			<0.001	

表3 IMRT组与常规放疗组宫颈癌患者治疗第3周的急性不良反应 (n)

组别	例数	骨髓抑制分级						胃肠道反应			泌尿系反应	
		白细胞		粒细胞		血小板		I	II	III	I	II
		I~II	III~IV	I~II	III~IV	I~II	III~IV					
IMRT组	41	22	0	9	2	7	0	11	7	0	0	0
常规放疗组	46	31	4	19	0	17	0	11	18	0	9	0
Z值		-3.105		-1.392		-2.109		-2.474			-2.974	
P值		0.002		0.164		0.035		0.013			0.003	

表4 IMRT组与常规放疗组宫颈癌患者治疗第4周的急性不良反应 (n)

组别	例数	骨髓抑制分级						胃肠道反应			泌尿系反应	
		白细胞		粒细胞		血小板		I	II	III	I	II
		I~II	III~IV	I~II	III~IV	I~II	III~IV					
IMRT组	41	23	0	8	2	16	0	9	13	1	2	0
常规放疗组	46	28	3	10	0	24	0	18	16	0	9	0
Z值		-0.663		-0.217		-1.677		-0.954			-2.046	
P值		0.507		0.828		0.093		0.340			0.041	

表5 IMRT组与常规放疗组宫颈癌患者治疗第5周的急性不良反应 (n)

组别	例数	骨髓抑制分级						胃肠道反应			泌尿系反应	
		白细胞		粒细胞		血小板		I	II	III	I	II
		I~II	III~IV	I~II	III~IV	I~II	III~IV					
IMRT组	41	21	6	8	3	13	0	17	7	0	3	1
常规放疗组	46	33	8	26	0	20	1	17	19	2	20	8
Z值		-2.399		-2.600		-1.504		-3.182			-4.824	
P值		0.016		0.009		0.133		0.001			<0.001	

3 讨论

在临床实际诊疗中,各期宫颈癌均可进行放射治疗,且不受病理类型限制,特殊原因不能手术的

CIN III也可以选择单纯腔内放疗。宫颈癌放疗包括远距离体外照射(体外照射)和近距离腔内照射(后装治疗),两者针对的靶区不同,外照射靶区包括宫颈原发肿瘤和盆腔蔓延及淋巴转移区域,放疗剂量

表6 IMRT组与常规放疗组宫颈癌患者治疗第6周的急性不良反应 (n)

组别	例数	骨髓抑制分级						胃肠道反应			泌尿系反应	
		白细胞		粒细胞		血小板		I	II	III	I	II
		I~II	III~IV	I~II	III~IV	I~II	III~IV					
IMRT组	41	28	4	9	1	15	0	5	3	0	2	0
常规放疗组	46	33	12	25	0	23	2	16	7	0	9	1
Z值		-2.399		-2.600		-1.504		-3.182			-4.824	
P值		0.016		0.009		0.133		0.001			<0.001	

表7 IMRT组与常规放疗组的近期疗效 (n)

组别	例数	3个月		6个月	
		PD	OR	PD	OR
IMRT组	41	3	37	5	35
常规放疗组	46	3	41	6	38
χ^2 值		0.015	0.029	0.024	0.122
P值		0.084	0.865	0.877	0.727

分次给予,单次剂量较低;后装治疗主要针对宫颈原发肿瘤及局部转移病灶,单次剂量较高,与此同时也需要最大限度地保护邻近正常组织,减少不良反应。传统的盆腔外照射治疗采用骨性标志定位,常规盆腔野上界达第5腰椎椎体上缘,下界位于闭孔下缘,肿瘤累及阴道下1/3者,下界位于阴道口,外侧界位于真骨盆外1.5 cm;盆腔淋巴结和/或腹主动脉旁淋巴结阳性时,予延伸野照射,上界至第12胸椎下缘,宽度8.0 cm;放疗面积覆盖了大量椎体及大部分骨盆,而成人近一半具有造血活性的骨髓干细胞位于骨盆及低段椎体,骨髓细胞有放射敏感性,故放疗会对骨髓的造血功能产生严重影响^[4],因此造血系统受损成为宫颈癌放射治疗最常见的不良反应,患者白细胞及粒细胞减少最多见^[5],急性骨髓抑制发生后,严重者需暂停化疗,因而影响整体疗效。该研究显示,随着放疗剂量的累加,IMRT组白细胞减少、粒细胞减少、血小板减少发生率及程度低于常规放疗组。IMRT通过勾画靶区和OAR,限制骨髓照射剂量,从而减轻造血系统的急性不良反应^[6]。

相关文献报道,宫颈癌体外照射结合腔内后装治疗时,中重度放射性直肠炎的发生率为5.3%~15.6%,放射性膀胱炎发生率为2.48%~5.60%^[7]。在放疗过程中,照射野覆盖范围内的小肠、直肠和膀胱作为重要的OAR,发生急性不良反应的风险与照射剂量显著相关^[8],对确诊有腹主动脉旁淋巴结转移的宫颈癌,转移淋巴结照射区域与肠道的解剖关系更为密切,放疗治疗后胃肠道的不良反应显著增加。美国RTOG报告,传统放疗中,存在腹主动脉旁

淋巴结转移的患者,放疗后发生4~5级胃肠道不良反应的风险为腹主动脉旁淋巴结转移阴性患者的2倍^[9]。国外学者研究表明,当靶区剂量达40 Gy时,常规盆腔野放疗中,膀胱、直肠的受照容积比分别为97.35%、96.10%,与之相比,IMRT仅为17.71%、31.17%,明显低于前者^[10],减轻了胃肠道及泌尿系的不良反应。本研究中,IMRT组急性胃肠道不良反应及泌尿系不良反应发生率均低于常规放疗组,与此相符。

IMRT以CT影像为基础,依靠三维治疗计划系统的重建,与传统放疗相比,对肿瘤靶区的定位更准确,同时可最大限度地避让周围正常组织器官,并通过多角度、多个照射野的治疗计划,得到高度适形的靶区三维剂量分布,肿瘤局部照射剂量高,周围正常组织受照剂量低,在提高放射治疗增益比的同时,减轻不良反应,改善生存质量^[11-12]。本研究中,两组患者均在6周内结束外照射治疗,腔内后装治疗控制在8周内完成,治疗结束后6个月随访,两组患者近期CR、PR、OR比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。IMRT的特点在于肿瘤局部高剂量照射,周围正常组织低剂量受照,但在分次治疗期间,由于实体肿瘤的不规则缩小,盆腔器官位置的相对改变,会出现部分肿瘤区域漏照或OAR过度照射的问题。盆腔器官中,膀胱体积与尿液充盈程度相关,体积变化较大。张宗凯等^[13-14]研究表明,当膀胱充盈度较定位时变化超过300 mL,或相对变化超过40%,临床靶区变化较大,漏照体积明显增加,从而导致靶区遗漏。国内有学者认为膀胱体积的变化并不影响直肠、乙状结肠受照剂量,且认为控制膀胱体积在49.65~64.18 mL,直肠及乙状结肠受照剂量有减少趋势,膀胱体积小于50 mL时,所接受的照射剂量最小^[15],但国内外学者并不认为膀胱体积越低效果越好。理论上,可以限定膀胱容量在一定范围,从而控制膀胱体积变化带来的影响,但实际治疗过程中,每个患者对膀胱充盈度的感受不一样。因此,在IMRT过程中,不可避免存在靶区遗漏或部分区域过

度照射,其远期并发症及疗效仍有待进一步研究。

[参考文献]

[1] PARK J Y, NGAN H Y, PARK W, et al. Asian society of gynecologic oncology international workshop 2014 [J]. J Gynecol Oncol, 2015, 26(1): 68-74

[2] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108

[3] KMI K, ZANG R, CHOI S C, et al. Current status of gynecological cancer in China [J]. J Gynecol Oncol, 2009, 20(2): 72-76

[4] 胡克, 刘峡, 杨波, 等. 宫颈癌常规照射野对盆腔淋巴结覆盖性研究 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2009, 18(5): 402-404

[5] MELL L K, KOCHANSKI J D, ROESKE J C, et al. Dosimetric predictors of acute hematologic toxicity in cervical cancer patients treated with concurrent cisplatin and intensity-modulated pelvic radiotherapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66(5): 1356-1365

[6] GUO Q, CAI S, QIAN J, et al. Dose optimization strategy of sacrum limitation in cervical cancer intensity modulation radiation therapy planning [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(24): e15938

[7] KIM T G, HUH S J, PARK W. Endoscopic findings of rectal mucosal damage after pelvic radiotherapy for cervical carcinoma: correlation of rectal mucosal damage with radiation dose and clinical symptom [J]. Radiat Oncol J, 2013, 31(2): 81-87

[8] 李斌, 韩济华, 朱卫国, 等. 宫颈癌术后调强放疗与常规4野计划剂量学比较及放射反应分析 [J]. 南京医科

大学学报(自然科学版), 2015, 35(5): 711-713

[9] YANG L, LV Y. Possible risk factors associated with radiation proctitis or radiation cystitis in patients with cervical carcinoma after radiotherapy [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(12): 6251-6255

[10] MOHANTY S K, CHOPRA S, MUDALIAR A, et al. A comparative analysis of quality of life after postoperative intensity-modulated radiotherapy or three-dimensional conformal radiotherapy for cervical cancer [J]. Indian J Cancer, 2018, 55(4): 327-335

[11] LAN M L, YU X, XIAO H, et al. Clinical outcomes and toxicity of postoperative intensity-modulated versus three-dimensional conformal radiation therapy in patients with cervical cancer [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2016, 12(4): 430-436

[12] ERPOLAT O P, ALCO G, CAGLAR H B, et al. Comparison of hematologic toxicity between 3DCRT and IMRT planning in cervical cancer patients after concurrent chemoradiotherapy: a national multicenter study [J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2014, 35(1): 62-66

[13] 李思妹, 王雅棣, 陈建平, 等. 宫颈癌螺旋断层调强放疗的外放边界研究 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2016, 36(3): 216-219

[14] 张宗恺, 王雅棣. 宫颈癌螺旋断层放疗中膀胱变化对自身及靶区的影响 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2018, 38(3): 367-372

[15] 徐志渊, 杨利, 刘佳, 等. 膀胱体积变化对宫颈癌近距离放疗的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(23): 4269-4272

[收稿日期] 2020-04-10

(上接第1638页)

[15] LIANA C, GOBBO D, SONG Y Q, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D is not associated with insulin resistance of beta cell function in Canadian Cree [J]. J Nutr, 2011, 141(2): 290-295

[16] GENDY H, SADIK N A, HELMY M Y, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and 25(OH) vitamin D: Lack of association to glycemic control and metabolic parameters in type 2 diabetic Egyptian patients [J]. J Clin Transl Endocrinol, 2018, 15: 25-29

[17] LEMIEUX P, WEISNAGEL S J, CARON A Z, et al. Effects of 6-month vitamin D supplementation on insulin sensitivity and secretion: a randomised, placebo-controlled trial [J]. Eur J Endocrinol, 2019, 181(3): 287-

299

[18] PITTAS A G, DAWSON-HUGHES B, SHEEHAN P. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2019, 381(6): 520-530

[19] GEPNER A D, RAMAMURTHY R, KRUEGER D C, et al. A prospective randomized controlled trial of the effects of vitamin D supplementation on cardiovascular disease risk [J]. PLoS One, 2012, 7(5): e36617

[20] ELIZONDO - MONTEMAYOR L, CASTILLO E C, RODRÍGUEZ-LÓPEZ C, et al. Seasonal variation in vitamin D in association with age, inflammatory cytokines, anthropometric parameters, and lifestyle factors in older adults [J]. Mediators Inflamm, 2017, 2017: 5719461

[收稿日期] 2020-03-26