

巨块型宫颈癌术前 ^{252}Cf 中子后装放疗的临床观察

赖淑贞, 刘洪波, 余晓文, 胡红波, 何剑芬, 陈志仁
(汕头大学附属粤北人民医院, 广东 韶关 512026)

摘要: [目的] 研究 ^{252}Cf 中子腔内后装放疗在巨块型宫颈癌术前辅助放疗中的作用。[方法] 收集 2007 年 1 月至 2012 年 6 月接受根治性手术治疗的 I b~II a 期宫颈癌病例共 102 例, 术前放疗组 33 例, 宫颈肿瘤直径 $\geq 4\text{cm}$, 术前接受 ^{252}Cf 腔内后装放疗; 直接手术组 69 例, 宫颈肿瘤直径 $< 4\text{cm}$, 未接受术前辅助治疗。[结果] 术前 ^{252}Cf 中子腔内后装放疗的有效率为 90.9%, 病理完全缓解率 24.2%。术前放疗组与直接手术组比较, 手术时间为 $(4.3 \pm 1.0)\text{h}$ vs $(4.2 \pm 0.9)\text{h}$, 术后尿潴留发生率为 18.2% vs 18.8%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 术前放疗组术中出血量增多, $(784.9 \pm 537.0)\text{ml}$ vs $(578.9 \pm 311.4)\text{ml}$, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。[结论] 巨块型宫颈癌术前 ^{252}Cf 中子腔内后装放疗的有效率高, 部分达到病理缓解, 不良反应可以接受, 对远期疗效的影响有待随访观察。

关键词: 宫颈肿瘤; 放射疗法, 腔内; 外科手术

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)03-0215-04

Clinical Observation on Preoperative ^{252}Cf Brachytherapy for Bulky Cervical Cancer

LAI Shu-zhen, LIU Hong-bo, YU Xiao-wen, et al.

(Yuebei People's Hospital Affiliated to Shantou University, Shaoguan 512026, China)

Abstract: [Purpose] To assess the role of ^{252}Cf brachytherapy in preoperative radiotherapy on bulky cervical cancer. [Methods] One hundred and two patients with cervical cancer stage Ib~IIa treated by radical hysterectomy between January 2007 and June 2012 were included in this study. Of the 102 patients, 33 cases with tumor size $\geq 4\text{cm}$ received preoperative ^{252}Cf brachytherapy, and 69 cases with tumor size $< 4\text{cm}$ received surgery without preoperative radiotherapy. [Results] The response rate of preoperative ^{252}Cf brachytherapy was 90.9%, with a pathological complete remission (pCR) rate of 24.2%. The operating times were not significantly different between the preoperative ^{252}Cf brachytherapy group and the surgery alone group ($4.3 \pm 1.0\text{h}$ vs $4.2 \pm 0.9\text{h}$, $P > 0.05$), also the incidence of urinary retention (18.2% vs 18.8%, $P > 0.05$). The preoperative ^{252}Cf brachytherapy group had significantly more mean intra-operative blood loss compared with the surgery alone group ($784.9 \pm 537.0\text{ml}$ vs $578.9 \pm 311.4\text{ml}$, $P < 0.05$). [Conclusion] The ^{252}Cf brachytherapy is effective in the preoperation therapy for bulky cervical carcinoma with tolerable toxicity. But the long term response of preoperative ^{252}Cf brachytherapy needs further investigation.

Subject words: cervical neoplasms; radiotherapy, intracavitary; surgery

早期巨块型宫颈癌是指宫颈局部肿瘤直径 $\geq 4\text{cm}$, 临床分期为 I b~II a 期的宫颈癌。根治性手术可以治愈大多数早期宫颈癌, 但是对于巨块型宫颈癌的疗效欠佳, 复发率达 30%~40%^[1,2]。研究证明术前 ^{192}Ir 近距离后装放疗联合手术治疗早期巨块型宫颈癌有助于手术切除率^[3,4]及生存率^[5]的提高且不增加并发症^[5,6], 而 ^{252}Cf 中子近距离后

收稿日期: 2012-12-11; 修回日期: 2013-02-26

装放疗用于宫颈癌术前辅助放疗的研究国内鲜见报道。现对 2007 年 1 月至 2012 年 6 月汕头大学附属粤北人民医院 33 例术前 ^{252}Cf 腔内后装放疗的早期巨块型宫颈癌病例行回顾性分析, 并与 69 例直接行根治术的 I b~II a 期宫颈癌病例进行比较, 探讨 ^{252}Cf 腔内后装放疗在该类型宫颈癌术前治疗中的作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2007年1月至2012年6月在我院行广泛性全子宫切除术+盆腔淋巴结清扫术±卵巢悬吊术的Ib~IIa期的宫颈癌共102例,其中33例宫颈局部肿瘤直径≥4cm,术前采用²⁵²Cf中子腔内后装放疗;69例Ib~IIa期患者,局部肿瘤直径<4cm,未行术前放/化疗,直接行宫颈癌根治术。两组年龄、病理类型比较,差异无统计学意义(P>0.05);大体类型及临床分期两组比较,差异有统计学意义(P<0.05),提示术前放疗组外生型及IIa期病例所占的比例更高(Table 1)。

Table 1 The characteristics of cervical cancer patients

Parameters	Surgery alone group	Pre-operative radiation group	P
Age(years)			
≤40	18	7	0.592
>40	51	26	
FIGO staging			
I b	60	21	0.006
II a	9	12	
Gross types			
Exophytic	38	28	0.000
Intrinsic	31	5	
Pathologic types			
Squamous cell carcinoma	61	32	0.154
Non-squamous cell carcinoma*	8	1	

*:Including adenocarcinoma,adenosquamous carcinoma,small cell neuroendocrine carcinoma and sarcomatoid carcinoma.

1.2 方法

术前放疗组患者,术前采用²⁵²Cf中子后装治疗机(ZH-1000型,深圳灵顿科技有限公司生产)行中子后装腔内放疗,每次A点(阴道腔内宫口上2cm,宫颈管旁开2cm)剂量6~7Gy,每周1次;A点总剂量6~21Gy。术前放疗结束至手术的休息时间最短10d,最长48d,中位时间为33d。两组病例均行广泛性全子宫切除术+盆腔淋巴结清扫术±卵巢悬吊术。

1.3 放疗疗效评价

根据放疗前后妇科检查及影像学检查对比治疗前后宫颈局部肿瘤大小变化,按照实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)进行疗效评价:完全缓解(CR):肿瘤完全消退;部分缓解(PR):肿瘤体积缩小50%以上;无效(SD):肿瘤体积缩小<50%;肿瘤进展(PD):肿

瘤增大或有新病灶出现。根据术后病理检查结果评定组织学完全缓解(pCR):术后病理未发现肿瘤组织。其中pCR、CR、PR为治疗有效。

1.4 统计学处理

应用SPSS 13.0统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用t检验;组间率的比较采用 χ^2 检验;在术前放疗组的亚组分析中,因样本量小,故行Wilcoxon秩和检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ²⁵²Cf后装治疗疗效观察

术前放疗组33例患者的治疗结果:CR 25例,PR 5例,SD 3例,无PD病例;有效率为90.9%。其中,CR的25例中,24例外生型病例,放疗后菜花/结节样肿物消失,残留溃疡或创面;1例放疗前宫颈管肿瘤,放疗后宫颈缩小至正常大小。

根据术后病理检查结果(未发现肿瘤细胞残留者均反复多次切片),术前放疗组pCR者8例(24.2%),其中7例临床疗效评价为CR,1例临床疗效评价PR的病例为溃疡型患者。

考虑肿瘤消退可能与放疗剂量及放疗结束后的观察时间相关,故进一步行亚组分析,比较CR的病例与未达CR(包括PR及SD)病例的放疗剂量及观察时间。结果显示,25例CR病例及8例未达CR病例的放疗剂量分别为:(1 416±306.4)Gy及(1 300±192.7)Gy;观察时间分别为(32.9±11.8)d及(40.0±9.5)d。对CR病例及未达CR病例的放疗剂量行秩和检验(Z值):450 vs 111, P=0.31;观察时间的秩和检验(Z值):383.5 vs 177.5, P=0.08。提示术前放疗组中CR病例与未达CR病例的放疗剂量及观察时间的差异无统计学意义。

2.2 手术情况及术后并发症

手术时间:术前放疗组为(4.3±1.0)h,最长为6.6h,最短2.5h;直接手术组为(4.2±0.9)h,最长为6.5h,最短2.7h。两组比较差异无统计学意义(P=0.319)。

术中出血量:术前放疗组为(784.9±537.0)ml;直接手术组为(578.9±311.4)ml。两组比较差异具有统

统计学意义($P<0.05$)。

术后尿潴留:术前放疗组 6 例(18.2%);直接手术组 13 例(18.8%)。两组比较差异无统计学意义($P=0.936$)。

3 讨论

巨块型 I b~II a 期宫颈癌(局部肿瘤直径 $>4\text{cm}$),初治后易出现局部肿瘤未控、复发及远处转移,其最佳治疗模式仍然存在较大分歧^[7]。术前腔内后装放疗加宫颈癌根治术是治疗局部晚期宫颈癌的常用方法。姚洪文等^[5]等报道术前腔内后装放疗 I b~II a 巨块型宫颈癌的有效率为 42%(32/77),无病例达病理组织学完全缓解;李从铸等^[8]报道术前腔内后装放疗可有效缩小宫颈肿块体积,组织学缓解率为 4.1%(3/73)。以上研究所采用的后装治疗源均为 ^{192}Ir 。

本文的结果显示,术前 ^{252}Cf 腔内后装治疗巨块型宫颈癌,近期有效率 90.9%(30/33),组织学完全缓解率 24.2%(8/33),说明 ^{252}Cf 腔内后装治疗用于巨块型宫颈癌术前放疗可有效缩小宫颈肿瘤。本研究中 ^{252}Cf 腔内后装治疗的有效率高,与 ^{252}Cf 发射的快中子射线的生物、物理特性相关。 ^{252}Cf 发射的快中子射线,是一种高 LET 射线,具有低 LET 射线(如 ^{192}Ir 的 γ 射线)无法比拟的生物、物理特性;相对生物效应高;氧增效比低;无或很少有亚致死损伤修复或/和致死性损伤的修复;对细胞周期的不同时期依赖性小。因此,治疗巨块型肿瘤以及放射不敏感或抗拒的肿瘤,如晚期外生型或溃疡型宫颈肿瘤、腺癌等,高 LET 射线较低 LET 射线有明显的优点^[9]。单锦露等^[10]对 ^{252}Cf 中子治疗宫颈癌的国内文献进行回顾分析,证明 ^{252}Cf 腔内后装治疗宫颈癌优于 ^{192}Ir 。

影响肿瘤消退的因素很多,如肿瘤大小、分期、组织学类型、分化程度、放疗剂量、放疗方式、放疗与手术的间隔时间等^[5]。对术前放疗组的亚组分析,可见术前放疗组 CR 病例的放疗剂量略高于未达 CR 病例,而观察时间略短,但均未达统计学意义。考虑放疗剂量增高可达更好的消瘤效果,而术前放疗后宫颈肿瘤消退不理想,手术医生适当延长观察时间,造成未达 CR 病例的观察时间较长;而本研究中 CR 病例与未达 CR 病例的放疗剂量及观察时间之间的

差异无统计学意义,与样本量过少有关。

快中子的治疗始于 20 世纪 40 年代,长期以来一直处于停滞状态,主要原因是并发症多而重^[9]。而宫颈癌术前放疗的不良反应是否增加手术难度及术后并发症,将直接影响到术前放疗的临床应用。王竹辉等^[11]的研究指出宫颈癌手术中大出血主要以创面广泛渗血为主,其次为因未找到正常的组织间隙引起主韧带等部位的出血。文献报道术前 ^{192}Ir 腔内后装治疗组的术中出血量及手术时间较直接手术组明显减少^[3]。而本研究显示术前放疗组的术中出血量增多,与以下原因相关:① ^{252}Cf 中子射线具有较强的放射生物效应,对肿瘤周围正常组织的损伤大,致术中局部电凝或缝扎止血困难引起创面渗血;② ^{192}Ir 术前腔内后装放疗的研究一般在放疗后 1~3 周内行根治性手术^[3,5,6],而本研究为回顾性研究,未能严格控制放疗结束至手术的休息时间,术前放疗组放疗结束至手术的中位时间为 33d;放疗后间隔超过 4 周,盆腔纤维增生出现粘连反应,因此术中在游离输尿管隧道,分离下段阴道膀胱间隙、直肠侧间隙、直肠宫颈阴道间隙等步骤时,难以找到正常的组织间隙,损伤了盆腔静脉或静脉丛而造成出血。以上原因同时造成 ^{252}Cf 中子腔内后装放疗后患者的手术难度增大、手术时间延长;然而另一方面,术前放疗能使局部病灶缩小、利于手术切除,因此两组的手术时间未见统计学差异。尿潴留是宫颈癌术后常见并发症,本研究数据显示术前 ^{252}Cf 中子后装放疗不增加术后尿潴留发生。

综上,巨块型宫颈癌术前 ^{252}Cf 中子腔内后装放疗的有效率高,部分达到病理缓解,不良反应可以接受,对远期疗效的影响有待随访。

参考文献:

- [1] Horn LC, Fischer U, Raptis G, et al. Tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage II cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 107(2):310-315.
- [2] Trattner M, Graf AH, Lax S, et al. Prognostic factors in surgically treated stage I b~III b cervical carcinomas with special emphasis on the importance of tumor volume[J]. *Gynecol Oncol*, 2001, 82(1):11-16.
- [3] Xia H, Lin ZQ, Xu Y, et al. The study on the efficacy of high-dose-rate intracavitary brachytherapy prior to surgery on bulky cervical cancer[J]. *Chinese Journal of Practical*

- Gynecology and Obstetrics, 2006, 22(8):588-590.[夏红, 林仲秋, 徐燕, 等. 巨块型宫颈癌术前高剂量率腔内放疗近期疗效分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2006, 22(8): 588-590.]
- [4] Fang Y, Feng W, Lu W. Clinical study of 20 cases of bulky cervical cancer treated with preoperation vaginal intracavitary irradiation[J]. Journal of Chinese Oncology, 2003, 9(5): 262-263.[房瑜, 冯文, 陆薇. 巨块型宫颈癌术前放疗 20 例临床观察[J]. 肿瘤学杂志, 2003, 9(5): 262-263.]
- [5] Yao HW, Wu LY, Li XG, et al. Efficacy of preoperative intracavitary brachytherapy and surgery in patients with stage I b2 and II a bulky cervical cancer[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2009, 18(3): 214-216.[姚洪文, 吴令英, 李晓光, 等. 77 例 I b2~II a 期巨块型宫颈癌术前放疗联合手术疗效分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2009, 18(3): 214-216.]
- [6] Li FS, Wu YM, Kong WM, et al. Comparison of the effects of preoperative vaginal intracavitary irradiation plus surgery and surgery alone for stage I b2 and II a cervical cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2008, 35(14): 797-800.[李风霜, 吴玉梅, 孔为民, 等. I b2~II a 期子宫颈癌腔内放疗加手术与单纯手术治疗的临床对比分析[J]. 中国肿瘤临床, 2008, 35(14): 797-800.]
- [7] Petsuksiri J, Chansilpa Y, Therasakvichya S, et al. Treatment options in bulky stage I b cervical carcinoma[J]. Int J Gynecol Cancer, 2008, 18(6): 1153-1162.
- [8] Li CZ, Xu SY, Zhou L, et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2010, 37(21): 1242-1248.[李从铸, 许少榆, 周莉, 等. 术前同步放化疗在局部晚期宫颈癌治疗中的应用[J]. 中国肿瘤临床, 2010, 37(21): 1242-1248.]
- [9] Sun JH. Radiotherapy for gynecologic neoplasms[M]. 1st ed. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2002. 56.[孙建衡. 妇科恶性肿瘤放射治疗学[M]. 第 1 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2002. 56.]
- [10] Shan JL, Wang D, Lei X, et al. Review and analysis of californium-252 neutron brachytherapy on cervical cancer in China[J]. Chinese Clinical Oncology, 2009, 14(9): 803-807.[单锦露, 王东, 雷新, 等. 钷中子治疗宫颈癌国内文献回顾及分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(9): 803-807.]
- [11] Wang ZH, Cai HB, Wang J. Clinical analysis on severe hemorrhage during operation for cervical cancer[J]. Chinese Journal of Oncology, 2011, 33(9): 713-714.[王竹辉, 蔡红兵, 王景. 子宫颈癌患者手术大出血临床分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33(9): 713-714.]

中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会 第十二届全国学术大会征文及第一轮通知

中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会第十二届全国学术大会将于 2013 年 9 月在杭州召开。会议由中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会主办, 浙江省肿瘤医院承办, 肿瘤学杂志社协办。

大会将介绍妇科肿瘤领域的新进展、新技术, 总结和交流临床诊断与治疗中存在的问题, 包括妇科肿瘤的基础研究、诊断学探索、规范化治疗、手术技巧、放化疗应用、靶向治疗及一些热点问题。对全程参会者将按规定授予国家级 I 类继续教育学分。

征文内容重点: ①妇科肿瘤诊断与治疗的临床总结与评价; ②妇科肿瘤相关基础研究; ③妇科肿瘤流行病学研究、筛查、实验室检查新技术等。欢迎全国各地相关专业的临床医师、科研人员和研究生踊跃报名和投稿。

征文要求: ①未公开发表的妇科肿瘤相关学术论文均可投稿, 务请注重科学性、先进性和实用性, 要求文字精炼、数据可靠。②投稿一律通过电子邮件完成, 文稿以附件形式发送至 zjsgyn@163.com, 提交全文的同时必须有 500~800 字以内的中文摘要。请注明第一作者的姓名、单位、科室、地址、邮编、联系电话、手机号码等, 邮件主题请标注“妇科肿瘤学术大会投稿”。③大会学术委员会将组织专家对论文进行审阅, 评审通过论文将收入《第十二届全国妇科肿瘤学术大会论文摘要汇编》。经作者同意, 优秀论文可推荐到有关杂志发表。④截稿日期 2013 年 8 月 20 日。所有论文恕不退还, 请作者自留底稿。