

早期宫颈癌术后伴高危复发因素患者不同治疗方式疗效和并发症的观察

高楠^{1,2}, 李大鹏², 盛修贵², 于浩², 王聪², 张小玲², 张婷婷²

(1. 济南大学 山东省医学科学院医学与生命科学学院, 山东 济南 250012;

2. 山东大学附属山东省肿瘤医院, 山东 济南 250117)

摘要: [目的] 观察同步放化疗不同化疗方案应用于宫颈癌术后伴有高危复发因素患者的疗效、并发症。[方法] 回顾性分析 2008 年 1 月至 2013 年 3 月山东省肿瘤医院收治的经术后病理证实伴有 1 个或多个高危不良预后因素、接受单纯放疗或同步放化疗治疗且具备完整临床病理资料的早期宫颈癌患者 327 例, 其中接受单纯放疗(调强放射治疗+腔内放疗)者 53 例, 接受同步放化疗(调强放射治疗+腔内放疗+化疗)者 274 例, 后者根据化疗方案不同分为 FP 方案(5-氟尿嘧啶+顺铂)+IMRT+腔内放疗组(96 例)、TP 方案(紫杉醇+顺铂)+IMRT+腔内放疗组(91 例)、PEB 方案(顺铂+依托泊甙+博来霉素)+IMRT+腔内放疗组(87 例), 比较 4 组患者的治疗效果和相关并发症发生情况。[结果] 随访时间为 39~99 个月, 中位随访时间 46 个月。单纯放疗组、FP 方案+放疗组、TP 方案+放疗组、PEB 方案+放疗组 3 年无瘤生存率分别为 66.0%、80.2%、84.6%、81.6%, 差异有统计学意义($\chi^2=8.959, P=0.03$); 3 年总生存率分别为 71.7%、85.4%、87.9%、83.9%, 单纯放疗组和同步放化疗组比较差异均有统计学意义($P<0.05$), 但同步放化疗 3 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。4 组患者慢性放疗毒副反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。[结论] 对于早期高危宫颈癌患者, 术后采用同步化疗+IMRT+腔内放疗可取得理想的治疗效果, 不同化疗方案之间疗效及相关并发症发生率相当, 但三联方案并发症发生率稍高。

关键词: 宫颈癌; 放射治疗; 化疗; 同步放化疗; 疗效; 并发症

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)04-0312-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.04.B012

The Effectiveness and Complications of Different Treatment Modalities After Surgery for Early-Stage High Risk Cervical Carcinoma

GAO Nan^{1,2}, LI Da-peng², SHENG Xiu-gui², et al.

(1. School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan-Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250012, China; 2. Shandong Cancer Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250117, China)

Abstract: [Objective] To compare the effectiveness and side effects of concurrent chemoradiotherapy and radiotherapy for postoperative therapy on high risk early-stage cervical carcinoma. [Methods] A total of 327 patients with high risk early-stage cervical carcinoma at Shandong Cancer Hospital & Institute between January 2008 and March 2013 were enrolled in the study, 53 received intensity modulated radiotherapy(IMRT)+intracavitary radiotherapy(ICRT); 274 were given concurrent chemoradiotherapy (CCRT, chemotherapy+IMRT+ ICRT), but with different regimens, 96 were treated with FP(5-fluorouracil+cisplatin), 91 were treated with TP(taxol+cisplatin, TP group), and 87 with PEB (cisplatin+etoposide+bleomycin, PEB group). Disease-free survival (DFS), treatment effects and complications of different groups were compared. [Results] The follow-up time was 39~99 months, with a median follow-up of 46 months. The 3-year disease-free survival rates of RT alone group, FP group, TP group, PEB group were 66.0%, 80.2%, 84.6%, 81.6%, respectively. There were significant differences in 3-year DFS rates ($\chi^2=8.959, P=0.03$). The 3-year overall survival rates of RT alone group and 3 CCRT groups were 71.7%, 85.4%, 87.9%, 83.9% respectively. There were also significant differences in 3-year overall survival rates($\chi^2=6.934, P=0.0085$), but no significant differences among the 3 CCRT groups($P>0.05$). The frequencies of chronic grade radiation toxicities of the 4 CCRT groups were equivalent ($P>0.05$). [Conclusions] CCRT have the encouraging 3-year DFS rate, though with some complications of the therapy, CCRT is the better choice for high risk early-stage cervical carcinoma.

Subject words: cervical carcinoma; radiotherapy; intracavitary radiotherapy; chemotherapy; concurrent chemoradiotherapy; effectiveness; complications

基金项目:泰山学者(NO.ts201511073); 山东省医药卫生科技发展计划项目(2014WS0324)

通讯作者:盛修贵, 副院长, 主任医师, 研究员, 博士; 山东大学附属山东省肿瘤医院妇科,

山东省济南市槐荫区济南路 440 号(250117); E-mail: shengxiugui@163.com

收稿日期: 2016-11-29; **修回日期:** 2017-01-07

中国癌症统计数据显示:2012年我国新发宫颈癌患者约为98 500例,发病人数达到493 000例^[1]。NCCN指南建议对早期宫颈癌患者行根治性手术,但是对于术后伴有高危不良预后因素的早期宫颈癌患者,目前多数学者认为化疗+放疗同步治疗能够提高患者的无瘤生存率和总生存率^[2],但这些依据均来源于传统常规放疗+化疗临床观察基础上。调强放射治疗(IMRT)具有分别调节肿瘤靶区和邻近危险器官(organs at risk, OAR)剂量强度的优势,可以在给予临床靶区(clinical target volume, CTV)(宫旁三角区、盆壁及腹膜后淋巴引流区)高剂量照射的同时,减少正常器官如小肠、直肠、膀胱、脊髓等的受量,达到提高靶区受量、减少并发症的目的^[3]。IMRT引入妇科放疗领域以来,在提高肿瘤局部控制率、降低并发症方面均显示出一定优势,但在此基础上再加化疗能否进一步提高疗效?不同化疗方案与放疗的联合有无差异?目前尚无明确定论。

自2008年1月,我院对327例术后伴有 ≥ 1 个高危不良预后因素的早期宫颈癌患者,分别采用单纯IMRT+腔内放疗、不同化疗方案+IMRT+腔内放疗同步放化疗,其中后者采用FP、TC或PEB方案三周期化疗,比较4组患者的疗效和并发症发生情况,以探讨此类患者手术后的最佳处理方式。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2008年1月至2013年3月山东省肿瘤医院妇科共收治经术后病理证实伴有 ≥ 1 个高危不良预后因素的早期宫颈癌患者373例,根据术后治疗方式不同,分为单纯IMRT+腔内放疗组、不同化疗方案+IMRT+腔内放疗同步放化疗4组,其中完成完整治疗方案者327例。入组标准:①临床分期按照国际妇产科联盟(FIGO, 2000)标准,术前诊断为Ib~IIa期宫颈癌,术前未行放疗或化疗;②行广泛性子官切除术+盆腔淋巴清扫术的患者;③术后病理报告伴有盆腔或腹主动脉旁淋巴结转移、宫旁阳性(肿瘤侵及浆膜层)、阴道切缘受累或特殊类型(腺癌、腺鳞癌、未分化癌、神经内分泌癌等)高危因素1项及以上者;④KPS评分 ≥ 70 分;⑤无放化疗禁忌证;⑥完成完整治疗方案。其中单纯放疗组

53例,患者年龄28~67岁,中位年龄46岁;FP方案同步放化疗96例,患者年龄30~68岁,中位年龄44岁,TP方案同步放化疗91例,年龄27~68岁,中位年龄44.5岁,PEB方案同步放化疗87例,年龄28~69岁,中位年龄46.5岁(Table 1)。

1.2 治疗方法

1.2.1 单纯放疗组

给予盆腔体外调强照射联合腔内放疗。

IMRT:患者取双手抱头仰卧位,负压成型垫固定体位,采用立体定位框架确定体表标记,然后行腹盆腔增强CT扫描,建立肉眼肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV),其中全盆IMRT的GTV为除膀胱直肠外所有盆腔区域及腹主动脉旁淋巴结下段区域;复位缩野后IMRT的GTV为宫颈旁、宫旁、闭孔、髂内外动静脉、髂总及腹主动脉旁淋巴结下段区域。同时勾画出邻近的小肠、直肠、膀胱等危险器官(organs at risk, OAR)。将CT图像资料传入ADAC Pinnacle3计划系统进行图像重建,在GTV基础上外放0.5~1.0cm形成计划靶区(planning target volume, PTV),以PTV几何中心为设野中心,应用Varian C2100直线加速器电动多叶光栅,设6~10个共面照射野,15MV X线照射。利用三维治疗计划系统计算剂量分布,90%等剂量曲线包绕99% GTV体积,使用设野影像系统进行验证。给予PTV边缘的处方剂量为全盆IMRT 30Gy、缩野IMRT 20Gy,每日1次,每次1.8~2.2Gy,每周5次。

腔内放疗:采用¹⁹²Ir一体化精确腔内放疗系统,给予黏膜下0.5cm剂量3.0~5.0Gy/次,2次/周,总剂量:阴道残端阴性者25.0Gy~30.0Gy,阴道残端阳性者40.0Gy~45.0Gy。

1.2.2 同步放化疗组

行盆腔体外调强照射联合腔内放疗+同步化疗。放疗方案同单纯放疗组。所有患者在接受放疗同时均给予2~4周期三周期方案化疗。

同步化疗方案:

FP方案:5-氟尿嘧啶500mg/m²,第1~4d;顺铂25mg/m²,第2~4d,间隔21d。

TP方案:紫杉醇135mg/m²,第1d,顺铂25mg/m²,第2~4d,间隔21d。

PEB方案:顺铂25mg/m²,第1~3d;依托泊甙70mg/m²,第1~5d;博来霉素10mg/m²,第1~4d,间隔21d。

Table 1 Clinical characteristics of postoperative patients with cervical carcinoma

Clinical characteristics	Radiotherapy	Concurrent chemoradiotherapy (n=274)			P
		FP group	TP group	PEB group	
N	53	96	91	87	—
Median age (years)	46	44	44.5	46.5	0.940
Amemia[n(%)]					
Yes	14(26.42)	25(26.04)	26(28.57)	21(24.14)	0.929
No	39(73.58)	71(73.96)	65(71.43)	66(75.86)	
FIGO stage[n(%)]					
I b	37(69.81)	65(67.70)	67(73.63)	61(71.26)	0.850
II a	16(30.19)	31(32.30)	24(26.37)	26(28.74)	
Tissue differentiation[n(%)]					
Well	35(66.04)	59(61.46)	59(64.84)	55(63.22)	0.923
Moderate	14(26.42)	32(33.33)	29(31.87)	28(32.18)	
Poor	4(7.54)	5(5.21)	3(3.29)	4(4.60)	
Histology[n(%)]					
SCC	41(77.36)	79(82.29)	73(80.22)	72(82.76)	0.856
ACC	12(22.64)	17(17.71)	18(19.78)	15(17.24)	
Cycles of chemotherapy[n(%)]					
2	—	22(22.92)	23(25.27)	20(22.99)	0.991
3	—	46(47.92)	42(46.15)	40(45.98)	
4	—	28(29.16)	26(28.58)	27(31.03)	
Radiotherapy dose (Gy, median)					
IMRT	51.5	50.0	48.5	49.0	0.919
ICRT	31	28	26	29.5	
Risk factors[n(%)]					
Lymph node metastasis	22(41.51)	43(44.79)	39(42.86)	38(43.68)	0.930
Palace-positive (invasion of serosa)	7(13.21)	16(16.67)	14(15.38)	13(14.94)	
Invasion of vaginal margin	4(7.55)	9(9.38)	7(7.69)	6(6.90)	
Poor pathological types	11(20.75)	22(22.92)	17(18.68)	18(20.69)	
More than 2 risk factors	9(16.98)	6(6.24)	14(15.38)	12(13.79)	

SCC: squamous cell carcinoma; ACC: adenocarcinoma; IMRT: intensity modulated radiotherapy; ICRT: intracavitary radiotherapy

1.3 毒副反应

化疗毒副反应依据 WHO 急性、亚急性毒副反应分度，放疗毒副反应依据美国肿瘤放射治疗协作组 (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG) 标准评价。

1.4 随访

随访方式为定期门诊复查+信访+电话随访。治疗结束后 1 年内每 1~2 个月门诊复查 1 次，第 2~3 年每 3 个月复查 1 次，第 3 年后每 3~6 个月复查 1 次，复查内容包括全身检查、盆腔检查、阴道残端细胞学、盆腔 B 超、胸部 X 线片，必要时 CT 或 MRI 扫描。随访截止日期为 2016 年 5 月 31 日。总生存期定义为治疗开始至死亡或者随访结束的时间。

1.5 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计软件包进行统计学处理，计数资料采用 χ^2 检验，计量资料采用 *t* 检验，生存率的比较采用 Log-rank 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访结果

随访时间 39~99 个月，全组中位随访时间 46 个月。截止 2016 年 5 月 31 日，失访 39 例。其中单纯放疗组失访 6 例，随访率 88.7%；FP 方案同步放化疗组失访 13 例，随访率 86.5%；TP 方案组失访 11 例，随访率 87.9%；PEB 方案组失访 9 例，随访率 90.0%。

2.2 3 年无瘤生存率、总生存率和复发率

4 组患者 3 年无瘤生存率分别为 66.0%、80.2%、84.6% 和 81.6%，单纯放疗组和同步放化疗 3 组比较差异有统计学意义 ($\chi^2=8.959$, *P*=0.03)，同步放化疗 3 组间差异无统计学意义 ($\chi^2=0.540$, *P*=0.764)；4 组 3 年总生存率分别为 71.7%、85.4%、87.9% 和 83.9%，单纯放疗组和其他 3 组同步放化疗

组比较差异有统计学意义($\chi^2=6.934, P=0.0085$)(Figure 1)。但同步放化疗 3 组间差异无统计学意义($\chi^2=1.318, P=0.5174$)(Figure 2)。截止到末次随访,单纯放疗组 19 例复发,复发率 35.8%,FP 方案同步放化疗组复发 24 例,复发率 25.0%;TP 方案组复发 19 例,复发率 20.9%;PEB 方案组复发 20 例,复发率 23.0%,单纯放疗组和同步放化疗组差异有统计学意义($\chi^2=8.612, P=0.035$),但同步放化疗 3 组间差异无统计学意义($\chi^2=0.578, P=0.749$)。复发部位:单纯放疗组盆腔局部复发 7 例、远处转移 12 例;FP 方案同步放化疗组盆腔局部复发 13 例、远处转移 11 例;TP 方案组盆腔局部复发 9 例、远处转移 10 例;PEB 方案组盆腔局部复发 12 例、远处转移 8 例。单纯放疗组以远处转移多见,而 3 组同步放化疗组盆腔局部复发和远处转移例数相当(见 Table 2)。

2.3 急、慢性毒副反应

急性毒副反应以骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能损害和神经毒性为主。骨髓抑制主要表现为白细胞和/或血小板降低,单纯放疗、FP、TP、PEB 方案同步放化疗 4 组Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制发生率分别为 3.8%、17.7%、19.8%和 22.9%,单纯放疗组发生率显著低于 3 组同步放化疗组($\chi^2=9.090, P=0.028$),3 组同步放化疗组间比较差异无统计学意义($\chi^2=0.800, P=0.670$);胃肠道反应主要表现为恶心、呕吐和腹泻,4 组Ⅲ~Ⅳ度胃肠道反应发生率分别为 9.4%、20.8%、16.5%和 19.5%,差异无统计学意义($\chi^2=6.260, P=0.327$);肝肾功能损害主要表现为生化指标异常,4 组发生率分别为 0、5.2%、3.3%和 4.6%,差异无统计学意义($\chi^2=6.347, P=0.096$)。

单纯放疗组、三组同步放化疗组(FP、TP、PEB 方案)Ⅰ~Ⅱ级慢性直肠反应发生率分别为 13.2%、14.6%、12.1%和 13.8%,差异无统计学意义($\chi^2=0.262, P=0.967$);4 组Ⅰ~Ⅱ级慢性膀胱反应发生率分别为 9.4%、11.5%、9.9%和 10.3%,差异无统计学意义($\chi^2=0.094, P=0.979$)(Table 3)。

3 讨论

影响宫颈癌患者术

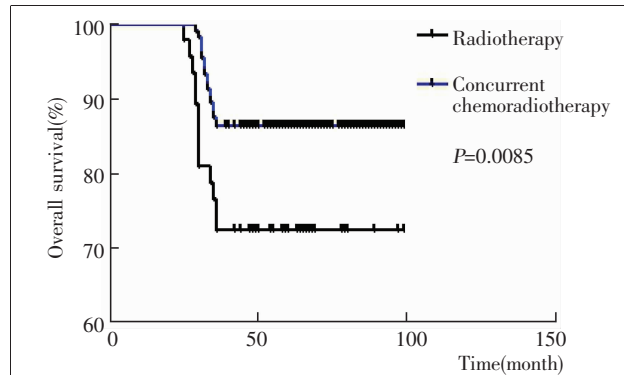


Figure 1 Comparison of overall survival of postoperative cervical carcinoma patients in two groups

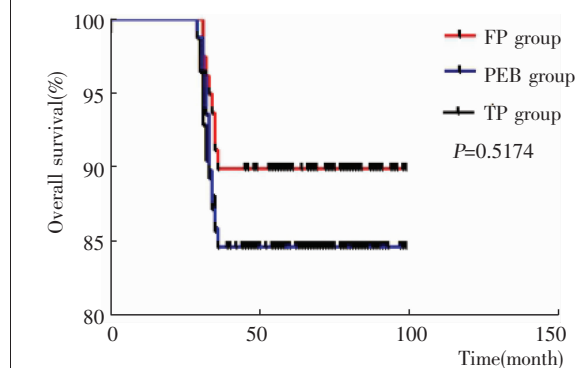


Figure 2 Comparison of overall survival of postoperative cervical carcinoma patients in three concurrent chemoradiotherapy groups

后的预后因素可以分为高危不良预后因素和低危不良预后因素,其中高危不良预后因素包括淋巴结转移、宫旁浸润和阴道切缘阳性,低危不良预后因素包括肿瘤组织分化差、间质浸润深度 $>1/2$ 、脉管间隙受累以及肿瘤直径 $>4\text{cm}$ ^[4]。

腺癌、腺鳞癌、小细胞癌预后较鳞癌明显差,故将其归入高危不良预后因素^[5]。GOG 109/SWOG 87-97 研究显示,术后伴有高危不良预后因素患者,与单纯放疗比较,以铂类为基础同步放化疗能显著性提高该类患者的无瘤生存期和总生存率^[6,7]。Mabuchi

Table 2 Comparison of treatment effect and follow-up results in different groups

Item	Radiotherapy	Concurrent chemoradiotherapy			P	
		FP group	TP group	PEB group		
Follow-up rate(%)	88.7	86.5	87.9	90.0	$P=0.926$	—
3 years tumor-free survival(%)	66.0	80.2	84.0	81.6	$P=0.03$	$P^*=0.764$
3 years overall survival(%)	71.7	85.4	87.9	83.9	$P=0.011$	$P^*=0.261$
Recurrence rate(%)	35.8	25.0	20.9	23.0	$P=0.035$	$P^*=0.749$
Pelvic recurrence(%)	10.5	54.2	47.4	50.0	$P=0.019$ $P^*=0.903$	
Distant metastasis(%)	89.5	45.8	52.6	50.0		

*The chi-square test among different groups of chemotherapy.

等^[2]的研究结果显示,对于伴有盆腔淋巴转移、宫旁浸润和阴道切缘阳性等高危不良预后因素的宫颈鳞癌患者,同步放化疗与单纯放疗 3 年总生存率分别为 88.2% 和 67.6%,差异有统计学意义。

近年来由于放疗技术的快速发展,IMRT 已被越来越多地应用到中晚期、复发宫颈癌的治疗中,在提高局部控制率、降低并发症方面均显示出明显优势^[3,8],但 IMRT 用于手术后伴有高危复发因素患者的治疗资料国内外报道很少。本研究通过回顾性分析手术后高危复发患者单纯行 IMRT 和不同化疗方案+IMRT 的疗效及并发症发生情况,接受单

纯 IMRT 的患者 3 年无瘤生存率仅为 66.0%, 较其他 3 组放化疗同步治疗患者明显低, 但 3 组放化疗同步治疗患者其 3 年无瘤生存率比较并无显著性差异,说明对该类患者行单纯 IMRT 是不够的,达不到理想的治疗效果,加同步化疗后疗效明显提高,提示化疗和 IMRT 具有良好的协同作用。不同化疗方案间疗效并无差异, 说明不同化疗方案对放疗的增效效应相似。

在治疗后并发症方面,3 组同步放化疗组均存在一定程度的Ⅲ~Ⅳ度急性化疗反应, 但经积极处理,患者均能够按期恢复,顺利完成治疗计划。四组患者直肠、膀胱慢性放射性反应发生率无显著性差异,说明同步放化疗并不增加危险器官的损伤,化疗不产生远期效应。

综上所述, 对伴有高危不良预后因素的早期宫颈癌术后患者,应行同步放化疗,在化疗方案的选择方面,FP、TP、PEB 方案均能获得理想的疗效, 且远期并发症发生率不高,均可推荐。

参考文献:

[1] Chen W,Zheng R,Zeng H,et al. The incidence and mortality of major cancer in China,2012 [J]. Chin J Cancer, 2016,35(1):73.
[2] Mabuchi S,Morishige K,Isohashi F,et al. Postoperative concurrent nedaplatin-based chemoradiotherapy improves

Table 3 Toxic side effects of postoperative patients with cervical carcinoma in different groups[n(%)]

Toxic side effects	Radiotherapy	Concurrent chemoradiotherapy (n=274)			P
		FP group	TP group	PEB group	
Bone marrow suppression					
Ⅲ~Ⅳ stage	2(3.8)	17(17.7)	18(19.8)	20(22.9)	0.028
No	51(96.20)	79(82.3)	73(81.2)	67(77.1)	0.670*
Gastrointestinal reaction					
Ⅲ~Ⅳ stage	5(9.4)	20(20.80)	15(16.50)	17(19.50)	0.327
No	48(91.6)	76(79.20)	76(83.50)	70(80.50)	
Liver or kidney dysfunction					
Yes	0(0.0)	0(0.0)	3(3.30)	4(4.60)	0.096
No	53(100.0)	96(100.0)	88(96.70)	83(95.40)	
Chronic rectal reaction					
I~Ⅱ stage	7(13.20)	14(14.60)	11(12.10)	12(13.80)	0.967
No	46(86.80)	82(85.40)	80(87.90)	75(86.20)	
Chronic bladder reaction					
I~Ⅱ stage	5(9.4)	11(11.50)	9(9.90)	9(10.30)	0.979
No	48(91.6)	85(88.50)	82(90.10)	78(89.70)	

*The chi-square test among different groups of chemotherapy.

survival in early-stage cervical cancer patients with adverse risk factors[J].Gynecol Oncol,2009,115(3):482-487.
[3] Du XL,Sheng XG,Jiang T,et al.Intensity-modulated radiation therapy versus para-aortic field radiotherapy to treat para-aortic lymph node metastasis in cervical cancer: prospective study[J]. Croat Med J,2010,51(3):229-236.
[4] Takeshima N,Umayahara K,Fujiwara K,et al. Treatment results of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy for intermediate- and high-risk stage I B- II A cervical cancer[J].Gynecol Oncol,2006,103(2):618-622.
[5] Zhang XX,Sheng XG,Yan YF.Clinical pathological factors of radiosensitivity in patients with cervical cancer treated with radiotherapy[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment,2011,18 (15):1204-1207.[张欣欣, 盛修贵, 燕玉凤. 影响宫颈癌放疗敏感性的临床病理因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2011,18(15):1204-1207.]
[6] Peters WA 3rd,Liu PY,Barrett RJ 2nd,et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix[J]. J Clin Oncol,2000,18(8):1606-1613.
[7] Okazawa M,Mabuchi S,Isohashi F,et al. Impact of the addition of concurrent chemotherapy to pelvic radiotherapy in surgically treated stage I B1- II B cervical cancer patients with intermediate-risk or high-risk factors:a 13-year experience[J]. Int J Gynecol Cancer,2013,23(3):567-575.
[8] Liu Y,Liu NF. Clinical study of 3-dimensional conformal radiotherapy combined with paclitaxel liposome in the treatment of paraaortic lymph node metastasis of cervical cancer[J].Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation,2012,19(4):153-156.[刘艺, 刘乃富. 三维适形放疗联合力扑素周化疗治疗宫颈癌腹主动脉旁淋巴结转移的临床研究[J]. 中国肿瘤临床与康复,2012,19(4):153-156.]