论著

DOI:10.16016/j.1000-5404.201411168

锎-252中子内照射结合盆腔外照射治疗宫颈癌时全挡铅与半挡铅的长期疗效观察

高华平,陈永红,雷 新,刘 佳 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心)

[摘要] **目的** 比较锎-252中子内照射结合外照射治疗宫颈癌时盆腔野照射全挡铅与半挡铅的治疗结果。**方法** 分别选取2007年3月至2008年10月、2009年5-12月各115例经病理活检确诊的临床分期为ⅡaⅢb期宫颈鳞癌患者作为研究对象,按照临床分期、年龄、肿瘤直径、贫血程度进行配对研究,分为盆腔野中央全挡铅组(全挡组)和半挡铅组(半挡组)。患者采用全盆外照射中间穿插锎-252中子内照射的治疗方式。全盆外照射采用前后对穿野照射,2 Gy/(次·d),4~5次/周,照射24~36 Gy后,全挡组盆腔野中央挡铅4 cm,而半挡组为盆腔野中央骶3以下部分挡铅4 cm,继续照射至48~54 Gy。中子内照射宫旁A点总剂量40~42 Gy,1次/周,10~12 Gy/次,共进行4次。全盆外照及锎-252腔内照射结束后,对宫旁仍有侵犯的Ⅲb期患者宫旁小野补量8~12 Gy。用McNemar test的方法比较严重急性期并发症(≥G2)发生率和总体生存率、绝对无病生存率、局部控制率及严重晚期并发症(放射性直肠炎和膀胱炎)(≥G2)发生率的差异。平均随访60.2个月。**结果** 半挡组患者急性期胃肠道反应、放射性直肠炎、放射性膀胱炎发生率略高于全挡组,但两组差异均无统计学意义($P>0.05$)。半挡组患者的总体生存率、绝对无病生存率和局部控制率略高于全挡组,而盆腔淋巴结复发率和晚期并发症发生率略低于全挡组,但两组差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 宫颈癌患者根治性放疗盆腔外照射时全挡铅与半挡铅的疗效相近,建议尽可能采取半挡铅照射技术。

[关键词] 宫颈癌;锎-252;盆腔野;全挡铅;半挡铅

[中图法分类号] R181.32;R730.55;R737.33 [文献标志码] A

Californium-252 neutron intracavitary brachytherapy combined with external beam radiotherapy for cervical cancer: long-term outcomes of whole *vs* partial lead block of the pelvic fields during whole pelvic field irradiation

Gao Huaping, Cheng Yonghong, Lei Xin, Liu Jia (Cancer Center, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] Objective To compare the long-term outcomes of whole lead block and partial lead block of the pelvic fields in the treatment of cervical cancer by external beam radiotherapy (EBRT) combined with californium-252 (252Cf) neutron intracavitary brachytherapy (ICBT). Methods From March 2007 to October 2008 and from May 2009 to December 2009, 115 patients who had been diagnosed with stage ⅡA-ⅢB cervical squamous carcinoma by biopsy were enrolled and paired according to clinical stage, age, tumor size, and degree of anemia. They were divided into a whole lead block (WLB) group and a partial lead block (PLB) group during the whole pelvic field irradiation. For 252Cf ICBT, the total dose applied to point A was 40-42 Gy, 9-11 Gy/f/w×4f. As for whole pelvis EBRT, anteroposterior (A-P) and posteroanterior (P-A) opposed fields were implemented. After 24-36 Gy irradiation, the pelvic field center was shielded with a 4 cm-thickness lead block in the WLB group, and the lead block was placed below S3 in the PLB

[通信作者] 陈永红,E-mail: 112792600@qq.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150410.1500.007.html(2015-04-10)

group. The cumulative dose was 48 – 54 Gy. After EBRT, 8 – 12 Gy irradiation should be boosted to the parametrial field if there was still parametrical invasion. McNemar test was employed to compare the severe acute complication (≥G2) incidence, overall survival rate, absolute disease-free survival rate, local control rate and severe late complication (radiation proctitis and radiation cystitis) (≥G2) incidence of the 2 groups. The mean follow-up time was 60.2 months. **Results** The incidences of acute gastrointestinal reaction, radiation proctitis, and radiation cystitis (≥G2) were higher in the WLB group than the PLB group ($P > 0.05$) though no significant difference was found. The overall survival rate, absolute disease-free survival rate, local control rate, pelvic lymph node recurrence rate and late complication incidence were higher in the WLB group thanin the PLB group. There were no statistically significant differences in the acute complication incidence, overall survival rate, absolute disease-free survival rate, local control rate, pelvic lymph node recurrence rate and late complication incidence between the 2 groups. **Conclusion** WLB of the pelvic fields has similiar efficiency as PLB in the treatment of cervical cancer by EBRT combined with 252Cf ICBT. So we recommend to employ the latter as much as possible.

[**Key words**] cervical cancer; californium-252; whole pelvic field; whole lead block; partial lead block

Corresponding author: Cheng Yonghong, E-mail: 112792600@qq.com

宫颈癌是妇科最常见的恶性肿瘤之一，根治性放射治疗是局部晚期宫颈 的主要治疗手段，宫颈癌的根治性放疗以内照射结合外照射应用最为普遍[1]。虽然近年来宫颈癌放疗时适形调强外照射已逐渐广泛使用[2]，但临床盆腔对穿野外照射使用仍然较为普遍。全盆外照射到一定剂量后，盆腔野中央挡铅，减少膀胱、直肠的受量，可以减少晚期并发症的发生已成为共识[3]。但同时也导致了盆腔淋巴结的照射剂量不足，特别是髂总和骶前淋巴结的照射，从而可能增加宫颈癌放疗后的盆腔淋巴结复发率。那么，半挡铅是否能增加髂总和骶前淋巴结的照射，从而减少宫颈癌放疗后盆腔淋巴结复发率，提高生存率呢？目前，宫颈癌患者放疗时盆腔野半挡铅和全挡铅的比较研究尚少见文献报道，二者的局控率、盆腔淋巴结复发率、生存率和并发症发生率与全挡铅比较有无明显差异，尚无明确结论。本研究用配对比较的方法研究宫颈癌患者根治性放疗过程中，盆腔野外照射全挡铅和半挡铅治疗结果的差异，探讨半挡铅是否会降低盆腔淋巴结的复发率，提高宫颈癌的生存率，旨在为宫颈癌的放疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

分别选取2007年3月至2008年10月，2009年5－12月各115例经病理活检、辅助检查确诊的临床分期为Ⅱa～Ⅲb期宫颈鳞癌患者作为盆腔野放疗中央全挡组和半挡铅组（简称半挡组）。按临床分期、年龄、肿瘤直径、贫血程度进行配对研究。其中Ⅱa期26例，Ⅲb期71例，Ⅲb期18例。年龄20～60岁，平均46岁。肿瘤包块<4 cm占66例，>占49例。HB>110 g/L占69例，>90～110 g/L占36例，60～90 g/L占10例。所有入组病例治疗前均经胸片、腹部B超、盆腔CT或MRI检查、膀胱镜以及纤维结肠镜检查以确定病变范围并排除远处转移，根据国际妇产科联合会（FIGO）1994年临床分期标准进行分期。

1.2 方法

1.2.1 设备 采用LZH-1000型中子后装治疗机（深圳灵顿科技公司）和8MV医科达高能X线直线加速器进行治疗。Cf-252中子源平均能量：2.3 MeV；半衰期：2.645年；中子源形状：3 mm×18 mm圆柱体，中子源外壳由不锈钢构成。锎源有效长度直径1.4 mm×9.0 mm，体积强度为400～150 μg，中子发射率：$2.3\times10^6/(s^{-1}\cdot\mu g)$，γ发射率：$1.3\times10^7/(s^{-1}\cdot\mu g)$，空气中距源1 cm处的中子剂量当量率：23.4 mSv/(h·mg)，γ剂量当量率为：1.6 mGy/(h·mg)。剂量换算依以下公式进行计算，中子相对生物效应（RBE）值：2～6之间[4]：$DGy\text{-}eq = RBEn\times Dn + RBE\gamma\times D\gamma$。

1.2.2 治疗方案 采用锎-252中子近距离治疗和外照射同时进行的治疗方案[5-6]。开始治疗前利用CT或MRI确定肿瘤部位及靶区。在模拟机下确定照射野大小，盆腔野上界为第5腰椎椎体上缘，下界：耻骨联合下缘下1 cm，如肿瘤侵犯阴道中下1/3段，则

阴道内插铅丝作标志,下界在阴道口;左右界:真骨盆旁开 2 cm。盆腔野全挡铅组采用前后对穿野照射 20~36 Gy 后,盆腔野中央挡铅 4 cm 改前后四野照射至总量 48~54 Gy(分期越晚,挡铅越晚)。半挡铅组则采用盆腔野中央骶 3 以下部分挡铅 4 cm,均使用 8 MV 的直线加速器产生的 X 线照射。全盆外照及铜-252 中子腔内照射后,如患者宫旁仍有侵犯,宫旁小野补量 8~12 Gy。盆腔外照射 4~6 次后穿插进行铜-252 中子腔内照射。A 点剂量 8~12 Gy/次,共 4~5 次,总量 40~42 Gy。治疗过程中,每周复查 B 超,了解病变消退情况,以肿瘤完全消失为完全缓解。

1.2.3 随访 治疗结束后 1 个月开始,详细询问病史,了解恢复情况,详细的妇科查体,行胸片、肝脏B超检查;其后每 3 个月门诊复诊 1 次,1 年后每 6 个月复诊 1 次。随访至 2014 年 10 月,最长随访 84 个月,平均随访期 60.2 个月。观察患者放疗半年后晚期放射性直肠炎(观察患者有无肛门坠胀、里急后重、大便次数增加、粘液便及血便等);晚期放射性膀胱炎(有无尿频、尿急及尿痛、肉眼血尿);晚期放射性小肠炎(观察患者有无恶心、呕吐、腹痛、黑便等);按美国肿瘤放射治疗协作组(radiation therapy oncology group, RTOG)急性和慢性放射性损伤分级标准分级。

1.3 *统计学方法*

采用 SPSS 13.0 统计软件分析数据。患者的年龄和贫血程度采用独立样本 t 检验。用 McNemar test (Paired-Samples T-test)的方法比较两组患者急性期并发症≥G2 发生情况和总体生存率、绝对无病生存率、局部控制率、盆腔淋巴结复发率、晚期并发症≥G2 发生率的差异有无统计学意义。

2 结果

半挡组和全挡组患者急性胃肠道反应、放射性直肠炎和放射性膀胱炎发生情况差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。半挡组和全挡组患者 5 年总体生存率、绝对无病生存率、局部控制率、盆腔淋巴结复发率无统计学意义($P>0.05$,表 2)。半挡组与全挡组患者晚期并发症发生率差异无统计学意义($P>0.05$,表 3)。

表 1 半挡和全挡组患者急性期并发症发生情况 [$n=115$,例(%)]

组别	急性胃肠道反应	放射性直肠炎	放射性膀胱炎
半挡组	21(18.2)	29(25.2)	7(6.1)
全挡组	18(15.7)	27(23.5)	6(5.2)
P 值	0.642	0.759	0.775

表 2 半挡和全挡组患者 5 年治疗结果 [$n=115$,例(%)]

组别	总体生存率	绝对无病生存率	局部控制率	盆腔淋巴结复发率
半挡组	90(78.3)	88(76.5)	97(84.3)	4(3.5)
全挡组	84(73.0)	84(73.0)	92(80.0)	6(5.2)
P 值	0.357	0.544	0.389	0.843

表 3 半挡和全挡组患者晚期并发症发生情况 [$n=115$, 例(%)]

组别	晚期并发症发生率	放射性直肠炎	放射性膀胱炎	放射性小肠炎
半挡组	14(12.2)	8(7.0)	6(5.2)	2(1.7)
全挡组	15(13.0)	6(5.2)	5(4.5)	1(0.9)
P 值	0.652	0.581	0.757	0.561

3 讨论

宫颈癌的根治性放疗主要采取内照射结合外照射的治疗方式,近年来国外多主张放疗的同时进行同步化疗,但意见并不完全统一[7-9]。宫颈癌患者内照射主要是解决宫颈局部病灶和部分阴道、宫体侵犯病灶问题,而外照射的主要目的是解决盆腔淋巴结和宫旁侵犯的问题,内外照射的合理配合是宫颈癌根治性放疗的关键[10]。宫颈癌患者盆腔中线器官(主要指膀胱和直肠)最多承受 40~45 Gy 的外照射剂量(内照射的剂量除外),盆腔对穿野照射到上述剂量后,盆腔野必须挡铅,挡铅后宫颈局部病灶主要由内照射解决,而外照射此时对宫颈局部病灶就无贡献,从而减少了盆腔中线器官的受量,使得晚期并发症的发生率也相应下降[11]。但盆腔野挡铅的宽度多大为宜? 形状应如何? 是应该半挡铅还是全挡铅? 文献尚无统一结论。

盆腔淋巴结转移是宫颈癌的主要转移途径,宫颈癌淋巴转移分为两个组:一级组:包括宫旁淋巴结、宫颈旁(输尿管)淋巴结、闭孔淋巴结、髂内淋巴结、髂外淋巴结和骶前淋巴结;二级组:包括髂总淋巴结、腹股沟淋巴结及主动脉旁淋巴结。宫颈癌向盆腔淋巴结转移,一般是由原发病灶通过附近淋巴管首先向宫颈旁、闭孔、髂内、髂外等淋巴组向髂总淋巴结转移,进而转移到腹主动脉旁淋巴结。晚期可转移到锁骨上淋巴结或者全身其他淋巴结。由于淋巴管道的互相交错,以及由于肿瘤扩展的情况不同,所以其淋巴转移的途径也非固定。宫颈癌患者盆腔淋巴结转移与临床分期、宫旁组织浸润程度、病理类型等因素密切相关。淋巴结转移与宫颈癌的预后也密切相关,出现盆腔淋巴结转移的患者预后明显较差。

有些学者担心盆腔野全挡铅后会影响髂总、骶前

淋巴结的照射而偏好采用半挡铅照射。由于宫颈癌患者内照射的剂量分布多为正梨形,在宫底及以上区域为内照射的低量区[12],这就使得外照射时可以采取半挡铅技术而盆腔中线器官(主要指膀胱和直肠)不会受到较高剂量照射。

本研究结果表明,半挡组患者的总体生存率、绝对无病生存率、局控率较全挡组虽然无明显统计学差异,但均有所提高,盆腔淋巴结复发率有所降低,而晚期并发症发生率还略低于全档铅组。这说明半档铅增加了髂总动脉分叉处和骶前区域淋巴结的照射剂量,从而减少了半档铅组患者的盆腔淋巴结复发率。众所周知,宫颈癌很容易发生盆腔局部淋巴结转移,但不容易发生远处器官的血行转移,这使得宫颈癌患者在达到盆腔淋巴结的局部控制后,可以获得较高的生存率,所以半档铅也增加了患者的局控率、总体生存率和绝对无病生存率。尽管半档铅组患者的急性期并发症特别是急性胃肠道反应略高于全档铅组患者,这主要是由于半档铅后 Douglas 陷窝内的小肠受照射量增加所致,但其晚期并发症(放射性直肠炎和膀胱炎)发生率仍略低于全档铅组。所以这说明半挡铅对宫颈癌的治疗还是有一定的意义,我们倾向于宫颈癌盆腔对穿野外照射时选择半挡铅技术。

在以后的研究中,我们应该探索采取调强外照射等更精确的照射方式来减少宫颈癌盆腔淋巴结的复发率[6]。本研究中半挡铅组虽减少了盆腔淋巴结复发率,提高了患者局控率、总体生存率和绝对无病生存率,但对于半挡铅能否明显提高生存率? 还需要更多的病例以及长期的深入研究来证实。

参考文献:

[1] Lei X, Qian C Y, Qing Y, *et al*. Californium-252 brachytherapy combined with external-beam radiotherapy for cervical cancer: long-term treatment results[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 81(5): 1264 – 1270.

[2] Lee Y Y, Park W, Huh S J, *et al*. Platinum-based combination chemotherapy vs. weekly cisplatin during adjuvant CCRT in early cervical cancer with pelvic LN metastasis[J]. Anticancer Res, 2013, 33(10): 4675 – 4681.

[3] Donnelly E D, Refaat T, Gentile M, *et al*. Evaluation of outcomes in patients with carcinoma of the cervix treated with concurrent radiation and cisplatin versus cisplatin/5-FU compared with radiation alone[J]. Am J Clin Oncol, 2013, [Epub ahead of print].

[4] Koh W J, Moore D H. Cervical cancer[M]//Gunderson L L, Tepper J E. Clinical radiation oncology. 2nd ed. Philadephia: Churchull Livingstone, 2007: 1323 – 1349.

[5] Perez C A, Kavanagh B D. Uterine cervix[M]//Perez C A, Brady L W, Halperin E C, *et al*. Principles and practice of radiation oncology. 4th ed. Philadephia: Lippincott William and willkins, 2004: 1800 – 1880.

[6] Kidd E A, Siegel B A, Dehdashti F, *et al*. Clinical outcomes of definitive intensity-modulated radiation therapy with fluorodeoxyglucose-positron emission tomography simulation in patients with locally advanced cervical cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 77(4): 1085 – 1091.

[7] Cheng J C, Peng L C, Chen Y H, *et al*. Unique role of proximal rectal does in late rectal complications for patients with cervical cancer undergoing high-does-rate intracavitary brachtherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 57(4): 1010 – 1018.

[8] Toita T, Kakinohana Y, Ogawa K, *et al*. Combination external beam radiotherapy and high-dose-rate itracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer: analysis of dose and fractionation schedule[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 56(5): 1344 – 1353.

[9] Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. ICRU report 38[R]. Washington: ICRU, 1985.

[10] Maruyama Y, Feola J M, Wierzbicki J, *et al*. Clinical study of relative biological effectiveness for cervical carcinoma treated by 252Cf neutrons and assessed by histological tumour eradication[J]. Br J Radiol, 1990, 63(748): 270 – 277.

[11] Lei X, Xu X C. The clinical practice of 252Cf neutron brachytherapy devices on malignant tumor in China[J]. Engineering Sciences, 2009, 7(4): 51 – 60.

[12] 单锦露, 雷新, 王东, 等. 252Cf 中子腔内后装加盆腔外照射治疗子宫颈癌临床分析[J]. 中华妇产科杂志, 2005, 40(4): 223 – 226.

(**收稿**:2014-11-18;**修回**:2015-01-07)

(编辑 汪勤俭)