

• 临床探讨 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 05. 044

不同放疗方案辅助治疗中晚期宫颈癌合并盆腔淋巴结转移对比观察

吴明梅¹, 魏 坤¹, 李正清²

(1. 四川省达州华康医院妇产科 635000; 2. 四川省达州市中心医院妇产科 635000)

摘 要:目的 探讨后程与同期调强放疗加量方案辅助治疗中晚期宫颈癌合并盆腔淋巴结转移的疗效及安全性差异。方法 选取达州市华康医院妇产科 2011 年 6 月至 2013 年 6 月收治的中晚期宫颈癌合并盆腔淋巴结转移患者共 100 例,以随机数字表法分为 A 组(50 例)和 B 组(50 例),分别在顺铂化疗基础上同步采用后程与同期调强放疗加量方案辅助治疗;比较两组患者临床疗效,中位总生存时间(OS)、无进展生存时间(PFS)、远处转移时间(DMR)、复发转移率、危及器官放射剂量及药物不良反应发生率等。结果 B 组患者放疗完成时临床疗效显著优于 A 组($P < 0.05$);两组患者放疗后 3 个月临床疗效比较差异无统计学意义($P > 0.05$);B 组患者中位 OS、PFS 及 DMR 时间均显著长于 A 组($P < 0.05$);B 组患者放射野内淋巴结转移率显著低于 A 组($P < 0.05$);B 组患者小肠 Dmax、直肠 Dmax 及膀胱 D1cc 放射剂量显著低于 A 组($P < 0.05$);两组患者小肠 D2cc 放射剂量比较差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患者放射性直肠炎、放射性膀胱炎、消化道反应及肝功能损伤发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$);B 组患者骨髓抑制发生率显著低于 A 组($P < 0.05$)。结论 同期调强放疗加量方案同步辅助治疗中晚期宫颈癌合并盆腔淋巴结转移可有效控制病情进展,延长生存时间,降低淋巴结内转移风险,且有助于减轻骨髓抑制程度,价值优于后程调强放疗加量方案。

关键词:调强放疗; 宫颈癌; 淋巴结转移**中图法分类号:**R711.7**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2018)05-0705-04

流行病学研究显示,我国宫颈癌发病人数及发病率均呈逐年升高趋势,并已居于我国女性生殖系统肿瘤发病及病死率首位,严重威胁生命安全^[1]。对于中晚期宫颈癌患者的临床治疗,通常首选同步放化疗方案^[2];而随着调强放疗技术发展及普及,宫颈癌临床放疗已进入精确治疗时代,并取得令人满意疗效^[3]。目前相关临床诊疗指南仅在宫颈癌放疗靶区勾画方面制订了统一标准^[4],而对于合并淋巴结转移者采用何种方式进行放疗补充尚缺乏相关随机对照研究。本次研究以四川省达州市华康医院 2011 年 6 月至 2013 年 6 月收治的中晚期宫颈癌合并盆腔淋巴结转移共 100 例患者作为研究对象,分别在顺铂化疗基础上同步采用后程与同期调强放疗加量方案辅助治疗,探讨两种调强放疗加量方案辅助治疗中晚期宫颈癌合并盆腔淋巴结转移患者的疗效及安全性差异,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取四川省达州市华康医院 2011 年 6 月至 2013 年 6 月收治的中晚期宫颈癌合并盆腔淋巴结转移患者共 100 例,以随机数字表法分为 A 组和 B 组,每组 50 例。A 组患者年龄 38~67 岁,平均(51.80±6.22)岁;依据国际妇产科协会(FIGO)分期,Ⅱa 期 12 例,Ⅱb 期 20 例,Ⅲa 期 6 例,Ⅲb 期 12 例;根据病理分型,鳞癌 41 例,腺癌 7 例,腺鳞癌 2 例。B 组患者年龄 40~69 岁,平均(51.92±6.27)岁;依据 FIGO 分期,Ⅱa 期 14 例,Ⅱb 期 21 例,Ⅲa 期 5 例,Ⅲb 期 10 例;根据病理分型,鳞癌 41 例,腺癌 7

例,腺鳞癌 2 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)经宫颈 TCT 及病理活检确诊宫颈癌,符合 FIGO 分期Ⅱa~Ⅲb 期^[5];(2)入院时未接受任何放化疗治疗;(3)出现盆腹腔淋巴结转移;(4)卡氏评分 ≥ 70 分;(5)研究方案经医院伦理委员会批准;(6)患者及家属签署知情同意书。排除标准:(1)有放化疗禁忌证;(2)既往有盆腹腔手术史;(3)有其他系统恶性肿瘤;(4)有胃肠道及膀胱基础疾病;(5)有精神系统疾病;(6)有血液系统疾病;(7)有重要脏器功能障碍;(8)妊娠哺乳期女性;(9)临床资料不全。

1.2 方法 入选患者放疗前均行 CT 模拟定位,扫描范围包括胸 10 椎体上缘至股骨中段,扫描层厚 5 mm。临床靶区勾画采用 Eclipse 8.0 系统;根据美国肿瘤放射治疗协作组织(RTOG)根治性宫颈癌靶区勾画共识进行照射区域确定;其中 GTV-n 和 GTV-t 分别为阳性区域淋巴结区、宫颈原发肿瘤区;CTV-t 区包括宫颈病灶 GTV、全部宫颈、宫旁、宫体及病变下方 3 cm 阴道区域;CTV-n 淋巴引流区包括双侧闭孔、髂内、髂外、髂总及骶前淋巴结。A 组患者采用后程调强放疗加量方案,即首先给予 1.85 Gy/f $\times 25$ f 放疗,之后给予阳性淋巴结区域 2 Gy $\times 7$ f 放疗,总剂量 60 Gy。B 组患者采用同期调强放疗加量方案,即 2.4 Gy/f $\times 25$ f,总剂量 60 Gy;而 GTV-t、CTV-t 及 CTV-n 区域放疗方案相同,即 1.85 Gy/f $\times 25$ f,外照射完成后行腔内后程放疗,A 点每次剂量为 600 cGy,每周 2 次,共 5 次,宫颈病灶处累积剂量应大于

或等于 85 Gy。两组均同期给予顺铂(江苏豪森药业股份有限公司生产,规格 10 mg,国药准字 H20040812)同步化疗,40 mg/m² 静脉滴注,每周 1 次,共行 6 次;化疗前采用托烷司琼预防恶心呕吐,如白细胞计数<3.0×10⁹/L 者应立即给予重组人类粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)。

1.3 观察指标 (1)随访 3 年,记录患者总生存期(OS),无进展生存期(PFS)及远处转移时间(DMR),计算中位值;其中 FPS 是指治疗开始至随访结束时无肿瘤复发或死亡^[5];(2)随访 3 年,记录患者放射野内淋巴结转移例数、宫颈/阴道复发例数及远处转移例数,计算百分比;(3)记录患者小肠 Dmax、小肠 D2cc、直肠 Dmax 及膀胱 D1cc 危及器官剂量,计算平均值;(4)药物不良反应判定标准依据美国肿瘤放射治疗协作组织/欧洲癌症治疗研究组织(RTOG/EORTC)急性放射性损伤分级标准进行评价^[5],包括放射性直肠炎、放射性膀胱炎、骨髓抑制、消化道反应及肝功能损伤等。

1.4 疗效评价标准^[5] 疗效评价参照 WHO 实体瘤

治疗效果判定标准(RECIST):(1)完全缓解(CR),病灶完全消失,维持时间大于 4 周;(2)部分缓解(PR),病灶体积缩小在基础水平的 50%以上,维持时间大于 4 周,且未发现新病灶;(3)稳定(SD),病灶体积缩小在基础水平的 50%以上或病灶体积增大在基础水平的 25%以下,且未发现新病灶;(4)进展(PD),病灶体积增大在基础水平的 25%以上或发现新病灶。总有效率=(CR 例数+PR 例数)/总例数×100%。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;OS, PFS, DMR 及 LRR 比较采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验;以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者临床疗效比较 B 组患者放疗完成时临床疗效显著优于 A 组(*P*<0.05);两组患者放疗后 3 个月临床疗效比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	放疗完成时					放疗后 3 个月				
		CR(<i>n</i>)	PR(<i>n</i>)	SD(<i>n</i>)	PD(<i>n</i>)	总有效率(%)	CR(<i>n</i>)	PR(<i>n</i>)	SD(<i>n</i>)	PD(<i>n</i>)	总有效率(%)
A 组	50	19	23	8	0	84.00	32	12	4	2	88.00
B 组	50	31	28	1	0	98.00 [△]	42	6	2	0	98.00

注:与 A 组比较,△*P*<0.05

2.2 两组患者中位 OS、PFS 及 DMR 时间比较 A 组患者中位 OS、PFS 及 DMR 时间分别为 18.1 个月(95%CI:18.5~24.1)、13.7 个月(95%CI:12.7~18.8)、15.0 个月(95%CI:15.3~21.6);B 组患者中位 OS、PFS 及 DMR 时间分别为 23.2 个月(95%CI:18.0~24.0)、16.4 个月(95%CI:12.2~18.5)、18.7 个月(95%CI:15.0~21.2);B 组患者中位 OS、PFS 及 DMR 时间均显著长于 A 组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。

2.3 两组患者复发转移率比较 B 组患者放射野内淋巴结转移率显著低于 A 组(*P*<0.05);两组患者宫颈/阴道复发率和远处转移率比较差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 2。

表 2 两组患者复发转移情况比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	放射野内淋巴结复发	宫颈/阴道复发	远处转移
A 组	50	10(20.00)	5(10.00)	1(2.00)
B 组	50	2(4.00) [△]	4(8.00)	2(4.00)

注:与 A 组比较,△*P*<0.05

2.4 两组患者危及器官放射剂量比较 B 组患者小肠 Dmax、直肠 Dmax 及膀胱 D1cc 放射剂量显著低于 A 组(*P*<0.05);两组患者小肠 D2cc 放射剂量比较差

异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 3。

表 3 两组患者危及器官放射剂量比较(Gy, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	小肠 Dmax	小肠 D2cc	直肠 Dmax	膀胱 D1cc
A 组	50	63.12±8.10	54.27±7.61	65.12±7.96	68.80±9.61
B 组	50	55.23±6.45 [△]	53.44±7.38	53.23±6.19 [△]	54.44±7.48 [△]

注:与 A 组比较,△*P*<0.05

2.5 两组患者药物不良反应发生率比较 两组患者放射性直肠炎、放射性膀胱炎、消化道反应及肝功能损伤发生率比较差异无统计学意义(*P*>0.05);B 组患者骨髓抑制发生率显著低于 A 组(*P*<0.05),见表 4。

表 4 两组患者药物不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	放射性 直肠炎	放射性 膀胱炎	骨髓 抑制	消化道 反应	肝功能 损伤
A 组	50	30(60.00)	17(34.00)	34(68.00)	41(82.00)	6(12.00)
B 组	50	27(54.00)	15(30.00)	19(38.00) [△]	38(76.00)	8(16.00)

注:与 A 组比较,△*P*<0.05

3 讨 论

已有研究显示,宫颈癌已居于我国女性生殖系统恶性肿瘤发病率第 1 位,而合并盆腹腔淋巴结转移则

是患者预后不良的重要独立危险因素^[6]。宫颈癌患者常规给予病灶区域 45 Gy 照射, 尽管可对亚临床病灶进行有效控制, 但难以降低合并淋巴结转移者远期复发转移风险^[7]。国外学者研究证实, 对阳性淋巴结区域进行补充照射有助于延长宫颈癌患者生存时间, 改善临床预后^[8]。既往二维放疗方案进行盆腹腔补充放疗易造成严重不良反应, 损伤盆腹腔重要脏器, 治疗依从性和耐受性较差; 以调强放疗技术为代表的精确放射治疗方案具有提高病灶区照射剂量, 降低周围组织受量及不良反应等优点, 并逐渐在阳性淋巴结补充放疗中得到大量应用^[9]。

欧美宫颈癌临床诊疗指南认为对于合并盆腹腔阳性淋巴结患者推荐进行加量放疗, 但具体照射方式和剂量均无明确规定^[10]; 以往采用后程调强放疗加量方案在常规 45 Gy 方案基础上再延长放疗时间 1~2 周; 但大量临床报道证实, 宫颈癌患者放疗时间超过 8 周后, 5 年生存率随放疗时间延长而降低, 即每延长 1 d 生存率下降超过 2%^[11-12]。而同期调强放疗加量则是一种以固定野调强放疗为基础, 在同一放射野内对高危和低危区域进行差异化剂量应用的放疗方案; 该方案可实现高危靶区与低危靶区同步放疗, 以往多用于头颈部肿瘤、宫颈癌术后阴道残端补充放疗, 而对于阳性淋巴结区域应用效果和安全性方面的报道较少^[13-14]。

本次研究结果中, B 组患者放疗完成时临床疗效显著优于 A 组 ($P < 0.05$); B 组患者中位 OS、PFS 及 DMR 时间均显著长于 A 组 ($P < 0.05$); B 组患者放疗野内淋巴结转移率显著低于 A 组 ($P < 0.05$), 证实同期调强放疗加量方案用于中晚期宫颈癌合并盆腔淋巴结转移患者治疗有助于延缓病情进展, 提高生存率及降低转移复发风险。B 组患者小肠 Dmax、直肠 Dmax 及膀胱 D1cc 放射剂量显著低于 A 组 ($P < 0.05$), 说明中晚期宫颈癌合并盆腔淋巴结转移患者给予调强放疗加量方案辅助治疗可有效减少盆腹腔脏器照射剂量, 提高治疗安全性; 而两组患者小肠 D2cc 放射剂量比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 笔者认为这可能与小肠持续蠕动导致最大照射剂量点并未处于小肠部位同一区域密切相关。需要注意行后程调强放疗加量方案者直肠和膀胱区域照射量较同期方案增加, 但两组患者放射性直肠炎和放射性膀胱炎发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 造成这一现象原因可能为盆腔阳性淋巴结多分布于直肠膀胱两侧, 而后程放疗中在直肠前壁和膀胱后壁三角是直肠和膀胱区域最大照射剂量点, 两者基本无重叠区域^[15]。

本次研究结果中, B 组患者骨髓抑制发生率显著低于 A 组 ($P < 0.05$), 提示同期调强放疗加量方案辅助治疗中晚期宫颈癌合并盆腔淋巴结转移在降低骨髓抑制发生, 改善治疗依从性方面优势明显; 已有研

究显示, 骨性盆腔造血功能约占全身的 40%~50%, 故放疗后骨髓抑制是宫颈癌患者主要不良反应之一^[16]; 相较于后程调强放疗加量方案, 同期调强加量方案仅在低危区和淋巴结转移区域进行照射, 未对骨盆照射剂量和时间产生影响, 这是该方案在避免骨髓抑制方面具有优势的重要原因之一。

综上所述, 同期调强放疗加量方案辅助治疗中晚期宫颈癌合并盆腔淋巴结转移可有效控制病情进展, 延长生存时间, 降低淋巴结内转移风险, 且有助于减轻骨髓抑制程度, 价值优于后程调强放疗加量方案。

参考文献

- [1] FERNANDEZ-OTS A, CROOK J. The role of intensity modulated radiotherapy in gynecological radiotherapy: present and future[J]. Rep Pract Oncol Radiother, 2013, 18(6):363-370.
- [2] HOSAKA M, WATARI H, KATO T, et al. Clinical efficacy of paclitaxel /cisplatin as an adjuvant chemotherapy for patients with cervical cancer who underwent radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy[J]. J Surg Oncol, 2012, 105(6):612-616.
- [3] ZHANG W Z, ZHAI T T, LU J Y, et al. Volumetric modulated arc therapy vs C-IMRT for the treatment of upper thoracic esophageal cancer[J]. PLoS ONE, 2015, 10(3):e0121385.
- [4] YU C X, TANG G. Intensity-modulated arc therapy: principles, technologies and clinical implementation[J]. Phys Med Biol, 2011, 56(5):R31-R54.
- [5] 陈惠祯, 蔡红兵. 现代妇科肿瘤学[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2006:206-207.
- [6] REIG A, MEMBRIVE I, FORO P, et al. Long-term results and prognostic factors of patients with cervical carcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy[J]. Clin Transl Oncol, 2011, 13(7):504-508.
- [7] VALE C L, TIERNEY J F, DAVIDSON S E, et al. Substantial improvement in UK cervical cancer survival with chemoradiotherapy: results of a Royal College of radiologists' audit[J]. Clin Oncol, 2010, 22(7):590-601.
- [8] ABE A, FURUMOTO H, NISHIMURA M, et al. Adjuvant chemotherapy following concurrent chemoradiotherapy for uterine cervical cancer with lymphadenopathy[J]. Oncol Lett, 2012, 3(3):571-576.
- [9] WEI L C, WANG N, SHI M, et al. Clinical outcome observation of preoperative concurrent chemoradiotherapy/radiotherapy alone in 174 Chinese patients with local advanced cervical carcinoma[J]. Oncol Targets Ther, 2013, 33(6):67-74.
- [10] HANSEN H, HOGDALL C, ENGELHOLM S. Radiation therapy without cisplatin for elderly cervical cancer patients[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 90(1 Suppl):S484-S485.
- [11] JOHNSTON M, CLIFFORD S, BROMLEY R, et al. Volumetric-modulated arc therapy in head and neck radio-

therapy; a planning comparison using simultaneous integrated boost for naso pharynx and oropharynx carcinoma [J]. Clin Oncol, 2011, 23(8): 503-511.

[12] KATRIEN V, PHILIPPE T, AMIN M, et al. Postoperative intensity-modulated arc therapy for cervical and endometrial cancer: A prospective report on toxicity[J]. Int J Radiation Oncol Biol Phys, 2012, 84(2): 408-414.

[13] CHUNG H H, CHEON G J, KANG K W, et al. Preoperative PET/CT FDG standardized uptake value of pelvic lymph nodes as a significant prognostic factor in patients with uterine cervical cancer [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 41(4): 674-681.

[14] JIA M X, ZHANG X, YIN C, et al. Peripheral dose meas-

urements in cervical cancer radiotherapy: a comparison of volumetric modulated arc therapy and step- and- shoot IMRT techniques[J]. Radiat Oncol, 2014, 7(1): 1-7.

[15] RENARD-OLDRINI S, GUINEMENT L, SALLERON J, et al. Dosimetric comparison between VMAT and tomotherapy with paraaortic irradiation for cervix carcinoma[J]. Cancer Radiother, 2015, 19(8): 733-738.

[16] SHARFO A W, VOET P W, BREEDVELD S, et al. Comparison of VMAT and IMRT strategies for cervical cancer patients using automated planning[J]. Radiother Oncol, 2015, 114(3): 395-401.

(收稿日期: 2017-08-21 修回日期: 2017-10-07)

• 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 05. 045

长效抗胆碱药联合 β_2 -受体激动剂治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的临床观察

张秀丽¹, 陈 涵^{1△}, 程 绩², 陈 琨³

(1. 重庆市第六人民医院/重庆市职业病防治院呼吸内科 400060; 2. 中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院急诊科, 重庆 400037; 3. 中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院呼吸内科, 重庆 400038)

摘 要:目的 观察长效抗胆碱药(噻托溴铵)联合 β_2 -受体激动剂(沙美特罗替卡松吸入剂)治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的临床疗效。方法 将 85 例急性加重期 COPD 患者随机分为对照组 A、对照组 B 和治疗组, 在常规治疗的基础上分别给予噻托溴铵、沙美特罗替卡松吸入剂以及联合用药, 对比 3 组患者在肺功能指标第 1 秒用力呼气容积(FEV1)、第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量百分比(FEV1/FVC%)、第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV1%pred)、呼吸困难评分、6 min 步行试验(6MWT)以及血清中炎症因子之间的差异。结果 3 组患者治疗前呼吸困难评分均高于治疗后, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组患者呼吸困难评分较对照组 A 和对照组 B 显著降低($t = 6.29, 6.42; P < 0.05$)。3 组患者治疗后 FEV1、FEV1/FVC% 和 FEV1%pred 与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组 FEV1、FEV1/FVC% 和 FEV1%pred 与对照组 A 和对照组 B 比较显著升高($P < 0.05$)。对照组 B 治疗后 FEV1/FVC% 指标较对照组 A 显著升高($t = 5.52, P < 0.05$)。治疗后, 3 组患者 6MWT 均显著升高, 且治疗组治疗后显著高于对照组 A、B, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 3 组患者血清中白细胞介素-6(IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平与治疗前比较均显著性下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组 IL-6、IL-8、TNF- α 治疗后水平与对照组 A 和对照组 B 治疗后比较显著降低($P < 0.05$)。结论 长效抗胆碱药噻托溴铵联合 β_2 -受体激动剂沙美特罗替卡松吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者疗效优于单独使用噻托溴铵和沙美特罗替卡松吸入剂, 联合治疗显著改善患者肺功能和炎症水平。

关键词: 长效抗胆碱药; β_2 -受体激动剂; 慢性阻塞性肺疾病; 急性加重期; 肺功能

中图法分类号: R563

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)05-0708-03

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是以不完全可逆的气流受限为特点, 同时肺功能进行性恶化的一种疾病。COPD 还可以引起患者显著的全身效应, 最终导致呼吸衰竭而死亡^[1]。近年来, COPD 的患病率和病死率呈现快速上升的趋势, 40 岁以上人群的 COPD 总体患病率为 8.2%, 约为 4 300 万人。预计到 2020 年, COPD 的发病率位居全球第 3 位, 仅次于缺血性心脏病和脑血管疾病^[2-3]。

COPD 可通过药物治疗和预防, 其治疗目标主要是缓解呼吸系统和全身症状, 提高活动耐受性, 提高患者生活质量^[4]。目前 COPD 的主要治疗药物有两种, 第一种为支气管扩张剂, 包括 β_2 -受体激动剂、抗胆碱药、甲基黄嘌呤类药物。第二种为糖皮质激素。2015 年 COPD 全球倡议指南指出, 支气管扩张剂是 COPD 药物治疗的基石^[5]。临床实践证明, 单一支气管扩张剂如长效抗胆碱药噻托溴铵对治疗 COPD 急

△ 通信作者, E-mail: 312620054@qq.com.