

· 临床研究 ·

同步热放化疗治疗中晚期宫颈癌的近期疗效观察*

高 琨, 张彩红, 陈心秋, 李 力

(广西医科大学附属肿瘤医院妇瘤科, 南宁 530021)

摘要:目的 探讨同步热放化疗在 II b~III b 期宫颈癌治疗中的疗效及安全性。方法 选择 2005 年 11 月至 2007 年 10 月广西医科大学附属肿瘤医院住院治疗的经病理检查确诊为 II b~III b 期的宫颈癌患者 118 例, 随机分两组: 单纯放疗组 38 例, 外照射放疗采用常规分割全盆野体外照射, 每天 1 次 1.8 Gy, 5 次/周; DT 30.6 Gy 后中央挡铅(4~5)cm×(10~11)cm, DT 14.4 Gy。外照射总量为 45~50.4 Gy。DT 27 Gy 时加行腔内照射, 1 次/周, A 点剂量 42~49 Gy。同步放化疗组 44 例, 放疗方法同单纯放疗组, 在放疗同时行化疗, 每周 DDP 40 mg·m⁻², 共 6 周期。热疗加同步放化疗组 36 例, 放化疗方法同同步放化疗组, 化疗当天同时行盆腹腔深部局部热疗, 体心温度维持 41.8~42℃, 持续 60 min, 1 次/周, 共 4 次。比较 3 组患者治疗近期疗效。结果 热疗加同步放化疗组、同步放化疗组和单纯放疗组外照射 45 Gy 时局部肿瘤完全消退率分别为 66.7%、40.9% 和 18.4% (P<0.05)。结论 同步热放化疗治疗中晚期宫颈癌能促进局部肿瘤消退, 提高完全缓解率, 安全可耐受。

关键词: 宫颈肿瘤; 热疗; 放射治疗; 化学治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.07.007

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)07-0736-03

Observation on short term effects of concurrent hyperthermia and radiochemotherapy in treatment for medium-term and advanced cervical cancer*

Gao Kun, Zhang Caihong, Chen Xinqiu, Li Li

(Department of Gynecological Oncology, Affiliated Tumor Hospital, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China)

Abstract: Objective To explore the efficacy and safety of concurrent hyperthermia and radiochemotherapy in the treatment of stage II b-III b cervical cancer. **Methods** 118 patients with stage II b-III b cervical cancer diagnosed by pathology in this hospital from November 2005 to October 2007 were selected and randomly divided into 3 groups. The simple radiotherapy group (RT, 38 cases) adopted the conventional segmentation whole pelvic field external exposure, once daily, 1.8 Gy, 5 times a week; DT 30.6 Gy postcentral crosspiece lead(4-5)cm×(10-11)cm, DT 14.4 Gy. The total external exposure was 45-50.4 Gy. In DT 27 Gy, the internal exposure was added, once a week, with the point A dose of 42-49 Gy. The concurrent radiochemotherapy group (CRT, 44 cases) had the same radiotherapy to the RT group and simultaneously received the chemotherapy, DDP 40 mg/m²/week, for 6 cycles. The concurrent hyperthermia and radiochemotherapy group (H+CRT, 36 cases) had the same radiochemotherapy to the CRT group and was simultaneously performed the local hyperthermia in the deep sites of abdominopelvic cavity, maintaining the body-centered temperature of 41.8-42℃ for 60 min, once a week, for 4 times. The short-term efficacies were observed among 3 groups.

Results The complete extinction rates of local tumor after external exposure 45 Gy in the H+CRT, CRT and RT groups were 66.7%, 40.9% and 18.4% respectively (P<0.05). **Conclusion** Concurrent hyperthermia and radiochemotherapy in treating medium-term and advanced cervical cancer may promote the regression of local tumor, increase the remission rate and is completely tolerable.

Key words: cervical tumor; hyperthermia; radiotherapy; chemotherapy

以顺铂为基础的同步放化疗综合治疗已经成为中晚期宫颈癌的标准化治疗模式。人们一直在探索如何更有效地提高宫颈癌的治疗效果。现将热疗联合同步放化疗治疗 II b~III b 期宫颈癌的疗效和安全性报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2005 年 11 月至 2007 年 10 月广西医科大学附属肿瘤医院住院治疗的经病理检查确诊为 II b~III b 期的宫颈癌患者 118 例, 随机分 3 组: 单纯放疗组 38 例, 年龄 34~75 岁, 中位年龄 50 岁; 鳞癌 37 例, 腺癌 0 例, 腺鳞癌 1 例, 透明细胞癌 0 例。外照射放疗采用常规分割全盆野体外照射, 每天 1 次 1.8 Gy, 5 次/周; DT 30.6 Gy 后中央挡铅(4~5)cm

×(10~11)cm, DT 14.4 Gy。外照射总量为 45~50.4 Gy。DT 27 Gy 时加行腔内照射, 1 次/周, A 点剂量 42~49 Gy。同步放化疗组 44 例, 年龄 31~69 岁, 中位年龄 49.5 岁; 鳞癌 37 例, 腺癌 5 例, 腺鳞癌 1 例, 透明细胞癌 1 例。放疗方法同单纯放疗组, 在放疗同时行化疗, 每周 DDP 40 mg·m⁻², 共 6 周期。热疗加同步放化疗组 36 例, 年龄 27~69 岁, 中位年龄 49 岁; 鳞癌 32 例, 腺癌 3 例, 腺鳞癌 1 例, 透明细胞癌 0 例。放化疗方法同同步放化疗组, 化疗当天同时行盆腹腔深部局部热疗, 体心温度维持 41.8~42℃, 持续 60 min, 1 次/周, 共 4 次。3 组间年龄、病理分期及病理类型等方面比较差异无统计学意义。治疗结束后 1 年内, 每 1~2 个月门诊复查 1 次, 第 2 年以

* 基金项目: 广西卫生厅科研发基金资助项目(Z2002188)。 作者简介: 高琨(1971~), 医学硕士, 研究方向: 妇科肿瘤。

表 1 3 组患者治疗早期的不良反应比较[n(%)]

组别	n	白细胞下降	恶心、呕吐	直肠反应	膀胱反应	干性皮炎
单纯放疗组	38	13(34.2)	9(23.7)	8(21.1)	15(39.5)	5(13.2)
同步放化疗组	44	35(79.5)*	23(52.2)*	10(22.7)	20(45.5)	8(18.2)
热疗加同步放化疗组	36	30(83.3)*	18(50.0)*	9(25.0)	18(44.9)	6(16.7)

*: P<0.05, 与单纯放疗组比较。

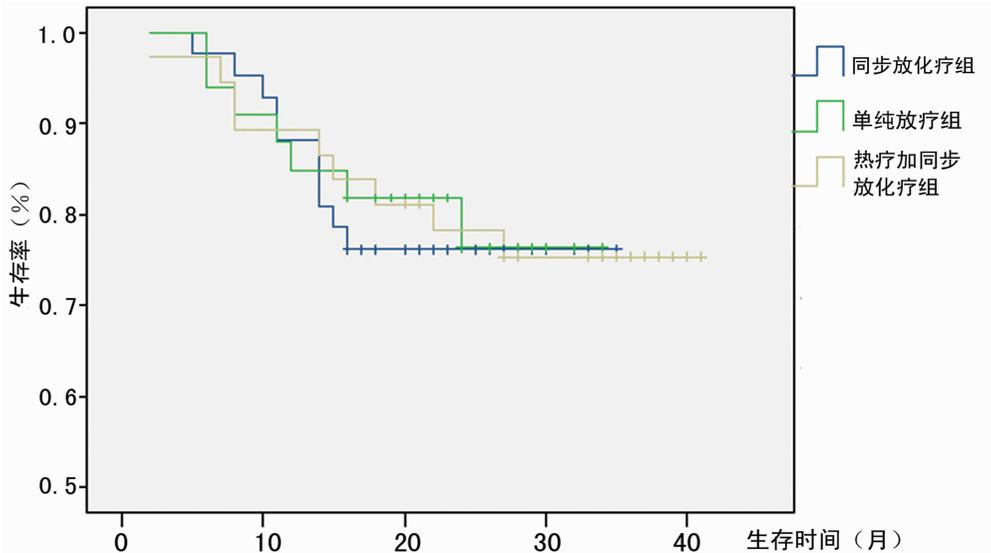


图 1 3 组患者累积生存率曲线图

后每 2~3 个月复查 1 次。电话随访 1 年 2 次。

1.2 治疗方法 3 组患者在模拟定位机放射野。体外照射采用 8 MV 菲利浦 SL/75 高能直线加速器治疗机。体外照射野先采用六边形不规则野,前后野垂直轮照,当盆腔中平面剂量达到 DT 30~36 Gy 时于全盆照射野中央挡铅(4~5)cm×(10~11)cm,以便保护膀胱和直肠的受量。腔内照射采用 WD-HDR18 近距离遥控后装机,放射源采用放射性核素¹⁹²铱(¹⁹²Ir),治疗计划采用放射治疗计划系统;区域深部热疗采用 UHR-2000(湖南华源)高能聚束微波热疗仪,915 MHz。化疗当天同时热疗,每次热疗 60 min,每周 1 次,共 4 次,于放射治疗后 1 h 内热疗。放疗结束后 1 个月,按实体瘤治疗疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumor,RECIST)评价 3 组近期疗效。

1.3 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,组间比较采用 χ^2 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

3 组患者不良反应、外照射 45 Gy 后局部肿瘤消退情况、近期疗效、生存率见表 1~3,累积生存率曲线见图 1。

表 2 3 组患者外照射 45 Gy 后局部肿瘤消退情况比较[n(%)]

组别	n	局部肿瘤完全消退	局部肿瘤未完全消退
单纯放疗组	38	7(18.4)*	31(81.6)*
同步放化疗组	44	18(40.9)*	26(59.1)*
热疗加同步放化疗组	36	24(66.7)	12(33.3)

*: P<0.05, 与热疗加同步放化疗组比较。

表 3 3 组患者近期疗效比较[n(%)]

组别	n	完全缓解 (CR)	部分缓解 (PR)	稳定 (SD)	有效 (CR+PR)
单纯放疗组	38	10(26.3)*	23(60.5)*	5(13.2)*	33(86.8)
同步放化疗组	44	19(43.2)*	21(47.7)*	4(9.1)*	40(90.9)
热疗加同步放化疗组	36	25(69.4)	10(27.8)	1(2.8)	35(97.2)

*: P<0.05, 与热疗加同步放化疗组比较。

3 讨 论

宫颈癌同步放化疗治疗新模式已广泛应用于临床,同时,一些新的治疗手段也在探索研究中。热疗作为肿瘤治疗的一种方法,与放疗及化疗具有协同作用。以往的研究大多是热疗与化疗、热疗与放疗的联合,热、放、化三联疗法的报道不多。有资料显示,三联疗法在治疗食管癌、直肠癌中获得较好的疗效,但关于宫颈癌的报道尚少。本研究前瞻性探讨单纯放疗、同步放化疗、腹盆腔深部热疗联合同步放化疗治疗中晚期宫颈癌的疗效、不良反应及安全性。结果显示,热疗加同步放化疗组、同步放化疗组和单纯放疗组外照射 45 Gy 时局部肿瘤完全消退率分别为 66.7%、40.9%和 18.4%(P<0.05)。提示在放疗基础上增加化疗及热疗,加快了肿瘤组织消退的速度,提高了局部肿瘤的完全缓解率。Tsuda 等^[1]研究结果显示,不良反应率达 93.3%。Westermann 等^[2]报道患者各期的不良反应率无明显差别。本研究三联疗法的 CR 率与文献报道接近。

目前,热放化疗治疗中晚期宫颈癌生存时间方面的报道很少,而热放疗治疗宫颈癌的报道较多,随访时间也较长。Franckena 等^[3]报道热放疗治疗局部中晚期宫颈癌后治疗结

果,随访 12 年后,热放疗组比单独放疗组局部控制仍然较好($P < 0.05$)。12 年后生存率热放疗组比单纯放疗组仍然更好($P < 0.05$)。Hehr 等^[4]研究显示,局部晚期宫颈癌患者中 3 年生存率为 27%~51%。但有报道显示,热疗和放疗结合治疗局部晚期宫颈癌并无益处^[5]。本研究显示,12、24、36 个月累积生存率单纯放疗组分别为 89%、79%、76%;同步放化疗组分别为 89%、77%、77%;热疗加同步放化疗组分别为 89%、83%、78%。单纯放疗组、同步放化疗组、热疗加同步放化疗组 3 组之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。其原因可能是:放疗为中晚期宫颈癌首选及最根本的治疗方法,疗效确切,在放疗基础上追加化疗或热化疗,其疗效最好可能需较长时间才能进一步评估。

本研究显示,3 组患者早期不良反应主要为白细胞下降、恶心、呕吐,同步放化疗组及热疗加同步放化疗组白细胞下降较单纯放疗组发生率高($P < 0.05$),同步放化疗组与热疗加同步放化疗组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。考虑白细胞下降、恶心、呕吐的早期不良反应主要为化疗药物引起。大部分病例经对症支持治疗后能完成治疗。3 组患者之间的直肠反应、膀胱反应、干性皮炎的早期不良反应比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。热疗未增加放射线的不良反应^[6-10]。有研究认为,三联疗法对于局部复发的宫颈癌是一种安全有效的治疗方法^[11-15]。

在放疗的同时追加热疗及化疗有利于肿瘤消退,提高完全缓解率,安全可行,其晚期不良反应及长期生存率尚需进一步研究和循证医学评价。

参考文献:

- [1] Tsuda H, Tanaka M, Manabe T, et al. Phase I study of combined radiation, hyperthermia and intra-arterial carboplatin for local recurrence of cervical cancer [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(2): 298-303.
- [2] Westermann AM, Jones EL, Schem BC, et al. First results of triple-modality treatment combining radiotherapy, chemotherapy, and hyperthermia for the treatment of patients with stage II B, IV, and IV A cervical carcinoma [J]. *Cancer*, 2005, 104(4): 763-770.
- [3] Franckena M, Stalpers LJ, Koper PC, et al. Long-term improvement in treatment outcome after radiotherapy and hyperthermia in locoregionally advanced cervix cancer: an update of the dutch deep hyperthermia trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70(4): 1176-1182.
- [4] Hehr T, Wust P, Bamberg M, et al. Current and potential role of thermoradiotherapy for solid tumours [J]. *Onkologie*, 2003, 26(3): 295-302.
- [5] Vasanthan A, Mitsumori M, Park JH, et al. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for uterine cervical cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the international atomic energy agency [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(1): 145-153.
- [6] Der Zee JV, Gonzalez GD. The dutch deep hyperthermia trial: results in cervical cancer [J]. *Int J Hyperthermia*, 2002, 18(1): 1-12.
- [7] Wootton JH, Prakash P, Hsu IC, et al. Implant strategies for endocervical and interstitial ultrasound hyperthermia adjunct to HDR brachytherapy for the treatment of cervical cancer [J]. *Phys Med Biol*, 2011, 56(13): 3967-3984.
- [8] Canters RA, Paulides MM, Franckena MF, et al. Implementation of treatment planning in the routine clinical procedure of regional hyperthermia treatment of cervical cancer: an overview and the rotterdam experience [J]. *Int J Hyperthermia*, 2012, 28(6): 570-581.
- [9] Sreenivasa G, Hildebrandt B, Kummel S, et al. Radiochemotherapy combined with regional pelvic hyperthermia induces high response and resectability rates in patients with nonresectable cervical cancer \geq or = FIGO IIB "bulky" [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(4): 1159-1167.
- [10] Dahl O, Mella O. Referee: hyperthermia alone or combined with cisplatin in addition to radiotherapy for advanced uterine cervical cancer [J]. *Int J Hyperthermia*, 2002, 18(1): 25-30.
- [11] Fatehi D, van der Zee J, de Bruijne M, et al. RF-power and temperature data analysis of 444 patients with primary cervical cancer: deep hyperthermia using the Sigma-60 applicator is reproducible [J]. *Int J Hyperthermia*, 2007, 23(8): 623-643.
- [12] Piotrkowicz N, Zielinski J, Jonska J, et al. Intracavitary 500 kHz hyperthermia treatment of patients with endometrial and cervical cancer—preliminary clinical and pathological results [J]. *Ginekol Pol*, 2003, 74(9): 824-829.
- [13] Yuki H, Kondo T, Zhao QL, et al. A free radical initiator, 2, 2'-azobis (2-aminopropane) dihydrochloride enhances hyperthermia-induced apoptosis in human uterine cervical cancer cell lines [J]. *Free Radic Res*, 2003, 37(6): 631-643.
- [14] van der Zee J, van Rhoon GC. Cervical cancer: radiotherapy and hyperthermia [J]. *Int J Hyperthermia*, 2006, 22(3): 229-234.
- [15] Plataniotis GA, Dale RG. Use of the concept of equivalent biologically effective dose (BED) to quantify the contribution of hyperthermia to local tumor control in radiohyperthermia cervical cancer trials, and comparison with radiochemotherapy results [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73(5): 1538-1544.