

同步放化疗治疗中晚期宫颈癌的疗效及毒副反应

The Response and Toxicity of Concurrent Chemoradiotherapy in the Treatment for Cervical Cancer

GAO Yan, ZHANG Xin, WANG Chun-yan, et al.

高岩, 张新, 王纯雁, 李联昆, 郑伟
(辽宁省肿瘤医院, 辽宁 沈阳 110042)

摘要: [目的]探讨同步放化疗治疗中晚期宫颈癌的疗效及毒副反应。[方法]294例宫颈癌患者入组,随机分为单纯放疗组(A组)157例(Ⅱ_B期91例,Ⅲ期66例),予根治性放疗;同步放化疗组(B组)137例(Ⅱ期35例,Ⅲ期102例),行PF方案化疗同时行根治性放疗。治疗结束后随访2年,评价近期疗效及2年生存情况。[结果]至随访结束,有效随访患者217例。单纯放疗组的近期有效率(CR+PR+MR)为99.4%(156/157),同步放化疗组为99.3%(136/137),两组近期有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。Ⅲ期患者中,同步放化疗组完全缓解率为50.0%,单纯放疗组为40.9%,差异有统计学意义($P<0.05$)。单纯放疗组重度骨髓抑制的发生率为14.6%,低于同步放化疗组的25.5%($P=0.019$);单纯放疗组重度肠道反应发生率为9.6%,低于同步放化疗组的18.2%($P=0.030$);毒副反应均可耐受。[结论]同步放化疗可提高Ⅲ期宫颈癌的有效率,治疗相关毒副反应增加但均可耐受。

关键词: 宫颈癌;同步放化疗;疗效;毒副反应

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2013)01-0073-04

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一,在全球女性恶性肿瘤中其发病率仅次于乳腺癌。然而在过去的20年里,各期宫颈癌的预后并没有得到明显的改善,传统治疗方法的疗效进入一个平台期。过去认为宫颈癌属于化疗相对不敏感肿瘤,化疗仅在晚期及复发的患者中作为综合治疗的一部分被采纳。近年来,国内外学者研究发现小剂量的化疗药物可提高放疗敏感性,从而提出同步放化疗这一概念,随着一些大规模随机对照研究结果及化疗药物在临床的应用,同步放化疗被美国国立癌症研究所推荐为宫颈癌治疗标准^[1,2]。目前,国内尚无宫颈癌同步放化疗的前瞻性研究报道,天津市肿瘤医院等多家医院开展“宫颈癌单纯放疗和同步放化疗多中心前瞻性随机对照研究”,我院作为“宫颈癌单纯放疗和同步放化疗多中心前瞻性随机对照研究”课题组的成员,现将我院所进行的宫颈癌同步放化疗多中心前瞻性对照研究的结果作一分析、总结。

收稿日期:2012-01-09;修回日期:2012-10-12

通讯作者:张新, E-mail: zhangxiangmiao@hotmail.com.cn

1 资料与方法

1.1 患者资料

入组标准: ①初治病例;②宫颈活检标本经病理证实为宫颈鳞癌、腺癌、腺鳞癌者;③FIGO分期Ⅱ_B~Ⅲ_B期;④治疗前检查:患者一般状况卡氏评分>60分;⑤患者知情同意。

排除标准: ①CT检查提示腹主动脉旁淋巴结转移和/或病变超出盆腔;②曾有其他肿瘤病史;③宫颈癌的其他少见病理类型;④子宫切除术后或宫颈癌经腹分期手术后;⑤既往盆腔放疗史;⑥既往全身化疗史。

2007年2月至2008年1月在辽宁省肿瘤医院妇科初次接受治疗的宫颈癌病例共294例符合入组标准。随机分为单纯放疗组(A组)或同步放化疗组(B组),A组157例,B组137例。其中A组:Ⅱ_B期91例,Ⅲ期66例,B组:Ⅱ期35例,Ⅲ期102例。治疗结束时对所有入组患者进行随访,共计随访218

例,失访 76 例,另有 1 例死于心肌梗死,将其从本研究中剔除,有效随访 217 例,有效随访患者年龄 26~82 岁,中位年龄 49 岁,其中 A 组 119 例,中位年龄为 49.6 岁,B 组 98 例,中位年龄 48 岁,两组中位年龄无统计学差异($P>0.05$)。A 组 II_B 期 70 例,III 期 49 例;B 组 II 期 26 例,III 期 72 例。

1.2 治疗方法

A 组:10MV X 线等中心盆腔外照射,常规分割(大野 D_r30Gy,后中间挡铅给予 20Gy),体外大野照射时每 2 周给予 1 次 10Gy 阴道球消融治疗,总量 20Gy,纵行正中挡铅外照射同时每周进行 1 次宫腔管 A 点 7Gy 照射,共 6 次,累积剂量 A 点 42Gy。B 组放射治疗同 A 组,另外加用化疗,化疗方案:DDP 70mg/m² 静脉滴注,氟尿嘧啶 600mg/m² 96h 静脉泵入,治疗第 1d、第 29d 分别化疗,共 2~3 个疗程。

1.3 评价方法

观察的主要指标包括治疗的毒副反应及治疗的有效性。治疗毒副反应的观察主要有 2 项:①治疗的主要急性毒性反应:骨髓抑制、胃肠道反应、膀胱反应、皮肤反应及是否合并感染;②治疗的远期毒副反应:放射性肠炎、肠梗阻、肠痿、放射性膀胱炎、尿痿。化疗毒性按照 WHO 化疗药物急性和亚急性反应分级标准评价,放疗毒性按照 RTOG/EORTC 1995 年标准评价,以治疗开始至结束后 1 个月内放化疗毒性的最高等级为毒性等级。毒副反应以 3 级及以上定义为重度。观察的另一个指标为治疗的有效性,即近期疗效(治疗结束 1 个月时的肿瘤控制情况)及治疗结束 2 年时生存情况,分别按 WHO 实体瘤客观疗效评定标准和 RECIST 标准进行评价。

1.4 统计学分析

采用 SPSS15.0 统计软件包进行统计学处理,两组疗效及毒副反应比较采用卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

所有病例均随访至治疗结束 2 年。获随访的 218 例患者中死亡 63 例,其中 1 例死于心肌梗死

(已剔除),其余 62 例均死于肿瘤及其并发症,其中 A 组死亡 38 例,B 组死亡 24 例。

2.1 疗效评价

A 组完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、好转(MR)、稳定(SD)和疾病进展(PD)分别为 87、65、3、1 和 1 例,B 组分别为 75、57、4、1 和 0 例,A 组与 B 组的近期疗效无明显差异($P=0.878$)。对 II 期及 III 期病例进行分层分析发现,III 期患者 A 组与 B 组的近期疗效有明显差异(II_B 期: $P=0.850$;III 期: $P=0.039$)(Table 1)。

Table 1 Short-term effect in both groups

Group	N	CR(%)	PR(%)	MR(%)	SD(%)	PD(%)
A	157	87(55.4)	65(41.4)	3(1.9)	1(0.6)	1(0.6)
B	137	75(54.7)	57(41.6)	4(2.9)	1(0.7)	0
II _B						
A	91	60(65.9)	29(31.9)	1(1.1)	1(1.1)	0
B	35	24(68.6)	11(31.4)	0	0	0
III 期						
A	66	27(40.9)	36(54.5)	2(3.0)	0	1(1.5)
B	102	51(50.0)	46(45.1)	4(3.9)	1(1.0)	0

对有效随访的 217 例患者进行生存分析,B 组的 2 年死亡率低于 A 组($P=0.291$),无瘤生存率高于 A 组($P=0.667$),但均无统计学差异。分层分析发现:II_B 期患者的 2 年死亡率明显低于 III 期,无瘤生存率均明显高于 III 期,差异有统计学意义($P=0.006$, $P=0.004$)。在 II 期患者中,A 组的 2 年死亡率明显高于 B 组($P=0.036$),无瘤生存率低于 B 组($P=0.108$);III 期患者中,A 组的 2 年死亡率高于 B 组,无瘤生存率低于 B 组,但差异均无统计学意义($P=0.251$, $P=0.575$)(Table 2)。

Table 2 Comparison of 2-year death rate, recurrence rate and disease-free survival in both groups

Group	N	Death rate (%)	Recurrence rate (%)	DFS (%)
A	119	38(31.9)	5(4.2)	76(63.9)
B	98	24(24.5)	8(8.2)	66(67.3)
Total	217	62(28.6)	13(6.0)	142(65.4)
II _B				
A	70	17(24.3)	3(4.3)	50(71.4)
B	26	1(3.8)	2(7.7)	23(88.5)
Total	96	18(18.8)	5(5.2)	73(76.0)
III				
A	49	21(42.8)	2(4.1)	26(53.1)
B	72	23(32.0)	6(8.3)	43(59.7)
Total	121	44(36.4)	8(6.6)	69(57.0)

Table 3 Toxicity in both groups

Toxicity	Group A(%)	Group B(%)	P
Marrow suppression			0.019
None or mild	134(85.4)	102(74.5)	
Severe	23(14.6)	35(25.5)	
Intestinal reaction			0.030
None or mild	142(90.4)	112(81.8)	
Severe	15(9.6)	25(18.2)	
Bladder reaction			0.599
No	148(94.3)	131(95.6)	
Yes	9(5.7)	6(4.4)	
Skin reaction			0.584
No	153(97.5)	132(96.4)	
Yes	4(2.5)	5(3.6)	
Concurrent infection			0.869
No	133(84.7%)	117(85.4)	
Yes	24(15.3%)	20(14.6)	

2.2 毒副反应

放化疗期间的近期不良反应,A组重度骨髓抑制的发生率为14.6%,低于B组的25.5%($P<0.05$),重度骨髓抑制对症支持治疗后均好转并按计划完成治疗,平均停止治疗时间为2.8d,对治疗无明显影响。重度肠道反应的发生率A组为9.6%,低于B组的18.2%($P<0.05$),重度肠道反应发生后停止放疗,对症治疗均好转并继续按计划治疗,平均停止治疗时间为3.5d,对治疗无明显影响。两组膀胱副反应、皮肤损伤以及合并感染的发生率无明显差异($P>0.05$),且均为轻度症状,经对症治疗后好转,未影响治疗(Table 3)。

因两组患者均进行了综合放疗,治疗结束2年时化疗的毒副反应几乎可以忽略不计,故此时的毒副反应可以理解为综合放疗的毒副反应。217例患者中发生放射性肠炎、肠梗阻、肠痿、放射性膀胱炎、尿瘘分别为28、4、1、23和1例。

3 讨论

放射治疗是中晚期宫颈癌的主要治疗手段,但接受放疗的患者仍有30%~40%治疗失败,可能与肿瘤体积大、较多乏氧细胞对放疗不敏感、放疗不能控制照射野以外的亚浸润灶、照射野与放射剂量存在局限性有关^[3-5]。国内外学者的研究发现小剂量的化疗药物可提高放疗敏感性,从而提出同步放化疗这

一概念,随着一些大规模随机对照研究结果及化疗药物在临床的应用,同步放化疗被美国国立癌症研究所(NCI)推荐为宫颈癌新的治疗标准。美国NCI进行的5个Ⅲ期临床试验结果表明,以铂类为基础的同步放化疗使宫颈癌复发危险度下降了40%~60%,死亡危险度下降了30%~50%,能明显改善Ⅰb~Ⅳa期患者的生存期。但目前尚无以中国人为对象的研究数据,国内尚未见大规模的前瞻性研究报道,因此,我院与天津市肿瘤医院等合作开展“宫颈癌单纯放疗和同步放化疗多中心前瞻性随机对照研究”,旨在为宫颈癌的临床治疗提供循证医学依据。

尽管化疗药物对放疗增敏的机制尚未完全明确,但大多数学者认同以下几点^[6,7]:(1)化疗可抑制放疗所导致的肿瘤细胞损伤后修复。(2)化疗通过其本身的细胞毒作用减小肿瘤的体积,减少对放疗不敏感的乏氧细胞的比例,增加肿瘤对放疗的敏感性,在剂量反应曲线上表现为肩区变窄、坡度增加。化疗和放疗作用于细胞周期的不同时期,起互补作用,但不延长整体治疗时间。(3)化疗可促使肿瘤细胞同步化进入对放疗敏感的细胞周期。(4)化疗可直接杀伤局部及远处转移的肿瘤细胞,杀灭肿瘤微转移病灶,减弱肿瘤细胞的侵袭性。随着肿瘤期别的提高,淋巴结和远处转移的比例增大,这也是单纯放疗失败的主要原因之一。同步放化疗是在不间断放疗的同时进行化疗,但其作用机制并不是放疗和化疗的简单相加,而是化疗药物对放疗有增敏作用,从而提高了放疗的疗效。

本研究表明,Ⅱ期宫颈癌的治疗中,同步放化疗组的近期有效率略高于单纯放疗组,但无统计学差异;而对于Ⅲ期宫颈癌,同步放化疗可明显提高其近期有效率($P<0.05$)。与目前国内外的许多相关文献报道相似^[8]。相对于Ⅲ期宫颈癌,Ⅱ_B期宫颈癌期别早,单纯放疗疗效较好,同步放化疗未显现出明显的优势。本研究通过治疗结束后2年随访发现,Ⅱ期宫颈癌的复发率及死亡率明显低于Ⅲ期患者,与传统研究相符;Ⅱ期患者中,单纯放疗组的死亡率明显高于同步放化疗组($P<0.05$)。但无论是总的复发率、死亡率还是按期别分层分析,A组的复发率及死亡率均高于B组,虽然缺乏明确的统计学意义,仍可提示同步放化疗中化疗的作用和意义,提示我们同步放化疗应当作为提高宫颈癌治疗疗效的重要手段来

加以研究推广。本研究中两组各项生存指标无明显统计学意义,也可能与样本例数少,两组样本数不均衡有关,在以后的研究中,我们将进一步完善。

本研究结果提示:同步放化疗的不良反应较单纯放疗重,以骨髓抑制和肠道反应为主,但均是可耐受、可逆的,在目前的支持治疗下不影响治疗,相对于近期有效率的提高是可以接受的。两组治疗的膀胱、皮肤反应及合并感染的发生率无显著性差异。

综上所述,同步放化疗能提高Ⅲ期宫颈癌的有效率、降低Ⅱ期宫颈癌患者的2年死亡率,随着随访时间延长、病例数增加,及结合其它研究中心的研究数据,期待进一步的研究结果将会更有说服力。

参考文献:

- [1] Eifel PJ. Chemoradiotherapy in the treatment of cervical cancer [J]. Semin Radiat Oncol, 2006, 16(3):177-185.
- [2] Movva S, Rodriguez L, Arias-Pulido H, et al. Novel chemotherapy approaches for cervical cancer [J]. Cancer, 2009, 115(14):3166-3180.
- [3] Fu WH, Chen LP, Huang SS, et al. Synchronous radiotherapy and chemotherapy for advanced cervical cancers [J]. International Medicine & Health Guidance News, 2008, 14(6):24-26. [傅文红, 陈历排, 黄守松, 等. 中晚期宫颈癌同步放化疗的疗效分析 [J]. 国际医药卫生导报, 2008, 14(6):24-26.]
- [4] Fan H, Li GQ, Jiang C, et al. Correlation analysis of short-term effect of concurrent radiochemotherapy compared with radiotherapy alone in cervical cancer [J]. Journal of Dalian Medical University, 2011, 33(3):271-274. [樊辉, 李国权, 姜聪, 等. 宫颈癌同步放化疗与单纯放疗的近期疗效及相关因素分析 [J]. 大连医科大学学报, 2011, 33(3):271-274.]
- [5] Zhang YM, Zhang DF. Effect of synchronous radiochemotherapy in 64 cases medium-term and advanced cervical cancer [J]. Chinese Journal of Radiological Health, 2011, 20(2):245-246. [张艳明, 张东峰. 放化疗联合治疗中晚期宫颈癌64例疗效观察 [J]. 中国辐射卫生, 2011, 20(2):245-246.]
- [6] Vokes EE, Weichselbaum RR. Concomitant chemotherapy: rational and clinical experience in patients with solid tumors [J]. J Clin Oncol, 1999, 8(5):911-934.
- [7] Zhu WG, Li T, Han JH, et al. Radiotherapy with concurrent chemotherapy for treatment of local advanced cervical cancer [J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2010, 26(11):853-855. [朱卫国, 李涛, 韩济华, 等. 同期放化疗治疗局部晚期宫颈癌长期疗效观察 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2010, 26(11):853-855.]
- [8] Yang YX, Cheng XW, Yu XY, et al. Clinical trial of concurrent chemoradiotherapy in locally advanced cervical carcinoma [J]. The Journal of Medical Theory and Practice, 2011, 24(7):756-757, 766. [杨宇星, 程晓伟, 俞小元. 同步放化疗治疗中晚期宫颈癌 [J]. 医学理论与实践, 2011, 24(7):756-757, 766.]

《中国肿瘤》编委会名单

主 编: 赫 捷

名誉主编: 赵 平

副 主 编: 毛伟敏* 曹雪涛 曾益新 郝希山 詹启敏 游伟程 陈万青

(* 为常务副主编, 以下按姓氏笔画排序)

编 委:

于世英	于金明	马 骏	支修益	王安平	王明荣	王贵齐	王绿化	冉宇靓
石远凯	乔友林	刘 明	刘玉琴	孙文勇	孙喜文	孙喜斌	汤国伟	吴 凡
吴一龙	吴良有	应敏刚	张沂平	张保宁	李广灿	李其龙	杨红健	沈洪兵
陈 坤	陈 震	陈可欣	陈君石	陈建国	陈振东	陈晓钟	陈焕朝	单保恩
周 琦	周宝森	周清华	周燕荣	庞 达	林东昕	林洪生	林能明	武 鸣
罗娅红	郑 树	郑树森	柏 和	柳 青	段纪俊	赵 峻	赵亚双	赵晓航
项永兵	唐步坚	唐金海	夏庆民	夏时畅	秦叔逵	袁 媛	郭小毛	高中度
高国兰	梁小波	黄天壬	黄启洪	黄欧平	程 颖	熊墨年		

编辑部主任: 陈万青 夏庆民