

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.28.023
文章编号: 1005-8982 (2017) 28-0115-04

2 种调强放疗技术联合紫杉醇脂质体同步治疗 II B- III B 期宫颈癌的临床疗效比较 *

金艳霞, 张晓兰, 宋静

(青海大学附属医院 肿瘤妇科, 青海 西宁 810001)

摘要: 目的 探讨适形调强放疗 (IMRT) 和容积旋转调强放疗 (VMAT) 2 种调强放疗技术联合紫杉醇脂质体同步治疗 II B- III B 期宫颈癌的临床疗效和安全性差异。**方法** 选取青海大学附属医院 2014 年 5 月-2016 年 5 月收治 II B- III B 期宫颈癌患者 80 例。以随机数字表法分为 A 组和 B 组, 每组 40 例, 分别在紫杉醇脂质体化疗基础上同步采用 IMRT 和 VMAT 辅助治疗; 比较两组患者近期疗效、中位总生存时间 (OS)、中位无进展生存时间 (PFS)、中位远处转移时间 (DMR)、中位局部复发时间 (LRR)、治疗前后卡氏评分 (KPS) 及药物毒副作用发生率等。**结果** 两组患者近期疗效比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患者中位 OS、PFS、DMR 及 LRR 时间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); A、B 组患者治疗后 KPS 评分与治疗前比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), B 组患者治疗后 KPS 评分高于 A 组; 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与 A 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), B 组低于 A 组。**结论** IMRT 和 VMAT 分别联合紫杉醇脂质体同步治疗 II B- III B 期宫颈癌在控制疾病进展、延长生存时间及降低转移复发风险方面效果接近; 但 VMAT 方案可有效降低骨髓抑制发生风险, 提高日常生活质量。

关键词: 适形调强放疗; 容积旋转调强放疗; 紫杉醇脂质体; 宫颈癌; 疗效; 安全性

中图分类号: R737.33

文献标识码: A

Clinical comparative study of two kinds of intensity-modulated radiotherapy regimens combined with paclitaxel liposome in treatment of cervical cancer in stage II B and III B*

Yan-xia Jin, Xiao-lan Zhang, Jing Song

(Department of Gynecologic Tumors, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai 810001, China)

Abstract: Objective To investigate clinical effect and safety differences of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and volume-modulated arc therapy (VMAT) combined with paclitaxel liposome in the treatment of cervical cancer in stage II B and III B. **Methods** Eighty patients with cervical cancer of stage II B and III B treated in our hospital from May 2014 to May 2016 were chosen and randomly divided into two groups including group A (40 patients) with IMRT and group B (40 patients) with VMAT on the basis of paclitaxel liposome. The short-term clinical efficacy, the median time of overall survival (OS), progression free survival (PFS), distant metastasis (DM) and local recurrence (LR), the KPS scores before and after treatment and the incidences of drug side effects were compared between both groups. **Results** There was no significant difference in the short-term clinical efficacy between the 2 groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in the median time of OS, PFS, DM or LR between the 2 groups ($P > 0.05$). The KPS scores of the group B after treatment were significant higher than those before treatment and those of the group A ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of factitial proctitis, radiocystitis, digestive tract reaction or liver function damage between the 2 groups ($P > 0.05$). The incidence of bone marrow suppression after treatment in the group B was significantly lower than that in the group

收稿日期: 2016-12-22

* 基金项目: 青海省卫生和计划生育委员会卫生计生科研指导性计划课题 (No: Y2014-08)

A ($P < 0.05$). **Conclusions** In the treatment of cervical cancer in stage II B and III B, IMRT and VMAT combined with paclitaxel liposome possess the same effects in controlling disease progression, prolonging survival time and reducing metastasis and recurrence risks. However, VMAT can efficiently lower the risk of bone marrow suppression and improve the quality of life.

Keywords: IMRT; VMAT; paclitaxel liposome; cervical cancer; clinical effect; safety

流行病学研究显示,我国宫颈癌发病例数和发病率呈逐年增高趋势,并已居于我国女性生殖系统肿瘤发病及死亡率的首位,严重威胁生命安全^[1]。而目前同期放化疗已被广泛认可为中晚期宫颈癌患者临床治疗首选方案^[2]。容积旋转调强放疗(volumetric modulated arc therapy, VMAT)是近年来开发并应用于临床的新型放疗技术,相较于传统适形调强放疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)技术可有效提高适形程度、降低重要脏器照射剂量,并有助于缩短治疗时间^[3-4];但对2种调强放疗技术为基础的同步放化疗方案,哪种可使宫颈癌患者获得更佳临床收益尚无明确定论。本研究以青海大学附属医院2014年5月-2016年5月收治的II B-III B期宫颈癌80例作为研究对象,分别在紫杉醇脂质体化疗基础上同步采用IMRT和VMAT辅助治疗。比较两组患者近期疗效,中位总生存时间(overall survival, OS)、中位无进展生存时间(progression free survival, PFS)、中位远处转移时间(distant metastasis rate, DMR)、中位局部复发时间(local recurrence rate, LRR)、治疗前后卡氏评分(karnofsky scores, KPS)评分及药物毒副作用发生率等。探讨2种调强放疗技术联合紫杉醇脂质体同步治疗II B-III B期宫颈癌的临床疗效和安全性差异,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

80例宫颈癌患者以随机数字表法分为A组和B组,每组40例。A组患者年龄45~67岁,平均(54.80 ± 6.35)岁;依据国际妇产科联盟(International Federation of Obstetrics and Gynecology, FIGO)分期划分,II B期18例,III A期15例,III B期7例。B组患者年龄43~66岁,平均(54.71 ± 6.32)岁;依据FIGO分期划分,II B期20例,III A期14例,III B期6例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.1.1 纳入标准 ①经宫颈TCT及病理活检确诊为宫颈鳞癌;②入院时未接受任何放化疗;③KPS评分 ≥ 70 分;④研究方案经医院伦理委员会批准;⑤

患者及家属知情同意。

1.1.2 排除标准 ①放化疗禁忌;②严重脏器功能障碍;③其他系统恶性肿瘤;④精神系统疾病;⑤出血性疾病;⑥临床资料不全。

1.2 方法

两组患者给予紫杉醇脂质体(南京绿叶思科药业有限公司生产,规格30 mg,国药准字H20030357)单药化疗,55 mg/m²静脉滴注,1次/周,共5次;化疗前采用托烷司琼预防恶心、呕吐,如白细胞计数 $< 3.0 \times 10^9$ 个/L者应立即给予rhG-CSF。放疗前行CT模拟定位,扫描范围包括第1腰椎上缘至坐骨结节下1.5 cm,扫描层厚5 mm。临床靶区勾画采用Pinnacle 9.8系统;其中临床靶体积包括宫颈肿瘤原发灶、转移的盆腔淋巴结、全部子宫体及宫颈、宫旁组织、根据血管走行确定的盆腔淋巴引流区(包括髂总、髂内、髂外、闭孔、骶前淋巴引流区);计划靶体积则为临床靶体积外扩7 mm;单次放射剂量为1.8 Gy,共28次;三维腔内放疗2次/周,共5次,危及器官体积剂量限制采用直肠D2cm ≤ 5 Gy,膀胱D2cm ≤ 5.5 Gy,体外和腔内放疗剂量采用生物等效均衡剂量模式进行叠加;A组患者加用IMRT辅助治疗,即采用6~7野共面放疗,保证靶区剂量 $\geq 90\%$ 等剂量曲线对临床靶面积99%进行覆盖,其中小肠、直肠、全膀胱及股骨头剂量限制为0.5 Gy/cm³、0.6 Gy/cm³、60 Gy、50 Gy。B组患者则加用VMAT辅助治疗,即以顺时针旋转,起始和终止角度分别为182°和178°,肠、直肠、全膀胱及股骨头剂量限制同A组。

1.3 观察指标

①研究中位随访时间21.7个月,记录患者OS、PFS、DMR及LRR时间,计算中位值;其中以治疗开始至随访结束无肿瘤复发或死亡作为PFS判定标准^[5];②生存质量评价采用Karnofsky功能状态评分标准^[5],其中死亡计0分,无临床症状且体力状况正常计100分;③药物毒副作用判定标准依据美国肿瘤放射治疗协作组织急性放射性损伤分级标准^[5]进行,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

疗程结束后 3 个月, 进行近期疗效评价。疗效评价标准参照世界卫生组织实体瘤治疗效果判定标准^[5]: ①完全缓解 (completion remission, CR), 病灶完全消失, 维持时间 >4 周; ②部分缓解 (partial remission, PR), 病灶体积缩小 $\geq 50\%$ 基础水平, 维持时间 >4 周, 且未发现新病灶; ③稳定 (stable disease, SD), 病灶体积缩小 <50% 基础水平, 或增大 $\leq 25\%$ 基础水平, 且未发现新病灶; ④进展 (progression disease, PD), 病灶体积增大 >25% 基础水平或发现新病灶。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 用 t 检验, 计数资料以百分比 (%) 表示, 用 χ^2 检验, OS、PFS、DMR 及 LRR 比较, 用 Kaplan-Meier 中 Log-rank 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

两组患者近期疗效比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=1.274, P=0.349$)。见表 1。

2.2 两组患者中位 OS 和 PFS 时间比较

A 组患者中位 OS 和 PFS 时间分别为 21.7 个月 (95%CI: 18.5 ~ 24.1) 和 15.9 个月 (95%CI: 12.7 ~ 18.8); B 组患者中位 OS 和 PFS 时间分别为 21.2 个月 (95%CI: 18.0 ~ 24.0) 和 15.4 个月 (95%CI: 12.2 ~ 18.5); 两组患者中位 OS 和 PFS 时间比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.784$ 和 $0.912, P=0.513$ 和 0.482)。

2.3 两组患者中位 DMR 和 LRR 时间比较

A 组患者中位 DMR 和 LRR 时间分别为 17.4 个月 (95%CI: 15.3 ~ 21.6) 和 19.5 个月 (95%CI: 14.7 ~ 21.8); B 组患者中位 DMR 和 LRR 时间分别为 17.7 个月 (95%CI: 15.0 ~ 21.2) 和 18.8 个月 (95%CI: 14.1 ~ 21.5); 两组患者中位 DMR 和 LRR 时间比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.697$ 和 $0.863, P=0.592$ 和 0.498)。

2.4 两组患者治疗前后 KPS 评分比较

A、B 组患者治疗后 KPS 评分与治疗前比较, 差异有统计学意义 ($t=3.326$ 和 $5.891, P=0.003$ 和 0.000), 治疗后高于治疗前。B 组患者治疗后 KPS 评分与 A 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), B 组高于 A 组。

见表 2。

2.5 两组患者药物毒副作用发生率比较

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与 A 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), B 组低于 A 组。见表 3。

表 1 两组患者近期疗效比较

组别	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	治疗总有效率/%
A 组	24	14	2	0	95.00
B 组	27	13	0	0	100.00

表 2 两组患者 KPS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后
A 组	73.12 \pm 7.10	78.80 \pm 9.61
B 组	73.23 \pm 7.15	84.44 \pm 10.48
t 值	1.175	4.681
P 值	0.397	0.000

表 3 两组患者药物毒副作用发生率比较 例 (%)

组别	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	25 (62.50)	15 (37.50)	29 (72.50)	32 (80.00)	5 (12.50)
B 组	24 (60.00)	17 (42.50)	18 (45.00)	35 (87.50)	7 (17.50)
χ^2 值	1.083	1.216	8.065	1.469	1.278
P 值	0.418	0.354	0.006	0.307	0.339

3 讨论

放疗是目前临床宫颈癌治疗主要和最为有效手段之一, 约 80% ~ 85% 患者需接受放疗以降低转移复发风险^[6]; 但近年来临床报道显示, 中、晚期宫颈癌患者因肿瘤细胞乏氧范围及比例显著增加, 导致病灶单纯放疗敏感性降低^[7], 故同步放化疗方案治疗中晚期宫颈癌患者的重要性越来越受到认可。紫杉醇脂质体通过将紫杉醇溶媒载体进行替换, 一方面避免聚氧乙基蓖麻油复合酶可能诱发机体过敏反应, 另一方面使其具有水溶性, 提高网状内皮系统发达脏器药物分布比例, 从而达到延长有效血药浓度维持时间和增强抗肿瘤效应的目的^[8]。同时紫杉醇在增加处于放疗敏感 G_2/M 期肿瘤细胞比例, 提高放疗抑杀作用方面较传统铂类药物效果更佳^[9]。

VMAT 是一类采用单弧或多弧优化机架旋转角度, 调整光栅形状及改善输出剂量率, 进而对靶区进行强度调制的新型放疗技术; 其治疗过程中在持续发

出射线束同时对治疗器械移动速度、照射剂量率、放射野形状及角度进行动态调整,较传统 IMRT 技术适形剂量分布效果更佳^[10];剂量学研究显示,VMAT 技术在计划靶区放射均匀性、适形度及周围组织受量方面与 IMRT 接近,但 VMAT 应用时间更短,有助于提高重要器官放射安全性^[11];而这一结论被其他学者报道证实,即 VMAT 在小肠 V20,直肠 V30、V45,股骨头 V20、V30 上照射剂量较 IMRT 降低^[12];另外一项有关单弧和双弧 VMAT 与 IMRT 比较研究结果显示^[13],全部计划靶区剂量要求和临床靶区剂量分布方面,两者较为接近,但在重要危及器官剂量学分布方面 VMAT 更具优势。

本研究结果中,两组患者近期疗效,以及中位 OS、PFS、DMR、LRR 时间比较无差异,提示 2 种调强放疗技术辅助治疗 II B- III B 期宫颈癌临床疗效较为接近,与以往研究结果一致^[14];其中 A 组中 2 例 SD 患者年龄 >60 岁,笔者认为年龄增大造成机体对于放疗敏感性下降有关;B 组患者治疗后 KPS 评分高于 A 组、治疗前;B 组患者骨髓抑制发生率低于 A 组,证实 VMAT 用于 II B- III B 期宫颈癌患者治疗有助于减轻血液毒性反应,提高日常生活质量。笔者认为 VMAT 在生活质量改善方面具有优势,可能与骨髓抑制反应风险下降有关;因该放疗技术较为新颖,有关盆腔应用毒副作用特别是血液学毒性方面国内报道较少,且不同研究间存在一定差异。部分研究显示,VMAT 较 IMRT 可降低骨髓照射量 15% ~ 20%,且在 30 ~ 40 Gy 剂量水平下可减少骨髓受照体积^[15]。但亦有报道^[16]采用单因素 Logistic 回归分析,显示放疗剂量学参数与严重血液学毒性间并无相关性;而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无差异,说明 IMRT 和 VMAT 联合紫杉醇脂质体同步治疗 II B- III B 期宫颈癌在除血液学毒性以外其他主要毒副作用方面并无差别,而这一结论亦有待更大规模临床研究证实。

综上所述,IMRT 和 VMAT 分别联合紫杉醇脂质体同步治疗 II B- III B 期宫颈癌在控制疾病进展,延长生存时间及降低转移复发风险方面效果接近,但 VMAT 方案可有效降低骨髓抑制发生风险,提高日常生活质量。

参 考 文 献:

[1] 杨学刚,周石,吴戈,等.介入动脉灌注化疗联合放疗治疗局部晚期宫颈癌的临床疗效研究[J].中华放射学杂志,2013,47(9):840-842.

- [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): 1-11.
- [4] YU C X, TANG G. Intensity-modulated arc therapy: principles, technologies and clinical implementation[J]. *Phys Med Biol*, 2011, 56(5): R31-54.
- [5] 陈惠祯,蔡红兵.现代妇科肿瘤学[M].武汉: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(1Suppl): S484-S485.
- [11] JOHNSTON M, CLIFFORD S, BROMLEY R, et al. Volumetric-modulated arc therapy in head and neck radiotherapy: 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] 李兴兰,盛修贵.子宫颈癌调强放疗的研究进展[J].中华妇产科杂志,2014,49(9):710-712.
- [14] JIA M X, ZHANG X, YIN C, et al. Peripheral dose measurements 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.

(张蕾 编辑)