

宫颈癌诊治

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002805

宫颈癌放射治疗中值得关注的几个问题

谢 鹏, 郭秋芬, 刘乃富

(山东第一医科大学附属肿瘤医院妇科, 济南 250117)

【摘要】宫颈癌是我国女性的高发肿瘤,手术和放疗是其主要治疗手段。宫颈癌的放射治疗近年来取得了很大进展,但在放疗指征把握、放疗模式选择、放疗靶区勾画、放化疗结合等方面仍然存在一些争议。本文对宫颈癌放疗中的一些不确定问题及其近年来的相关研究进展进行综述。

【关键词】宫颈癌;放射治疗

【中图分类号】R737.33

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-03-01

Problems worthy of attention in radiotherapy of cervical cancer

Xie Peng, Guo Qiufen, Liu Naifu

(Department of Gynecological Oncology, Shandong First Medical University Affiliated Cancer Hospital)

【Abstract】Cervical cancer is a tumor with high incidence for female in China. Surgery and radiotherapy are the main treatment methods. Radiotherapy of cervical cancer has made a lot of progress in recent years, but there are still some controversies in the aspects of radiotherapy indication, radiotherapy mode, target volume delineation, and combination of radiotherapy and chemotherapy. In this paper, some uncertain problems and recent research progress in radiotherapy of cervical cancer are reviewed.

【Key words】cervical cancer; radiotherapy

宫颈癌是严重威胁女性健康的主要恶性肿瘤之一。尽管目前宫颈癌的筛查和预防已经取得了很大进步,全球范围内发病率逐年下降,但在我国,宫颈癌的发病率仍然居高不下,甚至逐年上升^[1]。放射治疗在宫颈癌的治疗中占有举足轻重的地位。它不仅大大提高了宫颈癌的治愈率,也在很大程度上减少了手术带来的并发症并提高了患者生活质量。近年来,宫颈癌的放射治疗在治疗模式和放疗技术上均取得了明显进展,但在其诊治上仍然存在一些问题。

作者介绍:谢 鹏, Email: xiepengro@126.com,

研究方向: 妇科肿瘤放射治疗。

通信作者:刘乃富, 山东第一医科大学附属肿瘤医院妇科主任、妇科三病区主任, 妇科学术带头人、首席专家。具有丰富的临床经验。指导多项国家/省级课题, 获山东省科技进步二等奖。Email: lnf97066@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81502667); 山东省医药卫生科技发展计划资助项目(编号:202009030673)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210513.1632.016.html>
(2021-05-14)

1 II B 期患者的宫旁侵犯诊断问题

宫颈癌患者宫旁受侵的准确判断是临床分期的重要环节,更是判断患者是否手术的关键。对于无宫旁侵犯的小肿瘤,手术治疗能够使患者疗效达到最大化,且在此基础上能够最大限度地保护患者的卵巢功能,甚至生育功能。对于存在宫旁侵犯的患者,放疗则是其最为重要的治疗手段。传统上对于宫旁侵犯的判断主要依靠妇科检查,重复性差,受医生个体差异较大^[2]。Dappa E 等^[3]认为,磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是提高宫旁侵犯判断准确性的有效方法,其诊断的阳性预测值可达 80%~90%,阴性预测值可达 94%。因此, MRI 检查是在妇科检查基础上对临床分期的良好补充手段。对临床查体诊断为 I B 期拟行手术或 II B 期拟行放疗的患者,行 MRI 检查有利于进一步提高分期的准确性,从而为患者提供更为准确的治疗策略。

2 外照射代替内照射推量问题

众所周知,宫颈癌的放射治疗分为外照射和内照射 2 大重要组成部分。外照射基于全面的照射范围和靶区内的剂量分布优势而凸显重要,内照射则基于对天然腔道的高剂量施照和对周围组织的保护亦不可或缺。目前的标准照射方式是在外照射的基础上使用近距离照射进行局部推量,但少部分患者由于阴道狭窄等各种原因无法实施近距离照射,对于其局部肿瘤的推量成为需要关注的问题之一。Morgenthaler J 等^[4]使用 CyberKnife 对 31 例 I B~IV B 期未行近距离照射的宫颈癌患者进行外照射推量研究。局部推量剂量为 5~6 Gy × 5F 或 5 Gy × 3F,对患者进行疗效和不良反应的长期随访发现,患者的 1、3、5 年总生存率分别为 89%、60%、57%,局部控制率为 92%,仅有 1 例患者出现Ⅲ度以上不良反应。因此,对于无法或拒绝行近距离治疗的患者,可以考虑使用外照射立体定向体部放疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)等方式给予宫颈局部肿瘤补量。但该部分患者在治疗结束后应该密切随访,以早期发现局部复发并采取有效治疗措施。

3 腹膜后延伸野照射问题

腹主动脉旁淋巴结转移是影响宫颈癌预后的重要因素之一,其转移率随着患者分期而逐步递增。因此,对于存在腹主动脉旁淋巴结转移的宫颈癌患者进行有效的治疗,并对高危患者进行腹主动脉旁预防性照射或将成为提高区域控制率并改善患者预后的重要方法。研究表明,使用正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)或分期手术能够提高腹主动脉旁淋巴结转移的检出率,有利于进行相应的延伸野照射^[5-6]。国内的一项研究回顾性分析宫颈癌腹主动脉旁淋巴结转移患者,采用延伸野调强放疗技术,同步化疗采用以铂类为基础的化疗方案。结果发现使用延伸野调强放疗技术治疗宫颈癌腹主动脉旁淋巴结转移,可取得较为理想的治疗效果。

国内外学者在腹腔延伸野的预防照射方面也进行了相关研究。国外一项回顾性研究对存在腹主动脉旁淋巴结转移高危因素的患者进行分析,发现进行腹主动脉旁预防性照射并未降低患者的腹主动脉旁淋巴结复发率,也未提高患者的长期生存率^[7]。国内学者对延伸野的文献综述建议对于髂总淋巴结转移的患者应给予预防性延伸野照射,并提出了延伸野照射的具体方法^[8]。而对于 133 例ⅢB 期宫颈癌患者的分析发现,与单纯盆腔放疗相比,延伸野照射组的远处转移更少,5 年总生存率和无病生存率更高,多因素分析显示延伸野照射是患者长期生存的独立预后因素。延伸野组急性不良

反应有所增加,但未达到统计学意义^[9]。因此,对于盆腔淋巴结转移较多、ⅢB 期患者或存在髂总淋巴结转移,或者分期手术后存在上述高危因素的患者,其腹主动脉旁淋巴结转移的概率较高,可考虑给予延伸野照射。但延伸野照射必然带来不良反应的增加及双肾受量的增加。

4 术后瘤床加量问题

手术后分期较早的患者不需要辅助放疗,但部分患者存在残端阳性、宫旁侵犯、淋巴结阳性等高危因素或脉管癌栓、深肌层浸润、大肿瘤等中危因素,因此往往需要行辅助放疗。其中不乏宫颈全层受侵或侵透的情况,理论上,这部分患者术中有可能出现镜下残留,如果术后仅行常规预防照射可能会导致局部复发。因此对于高危患者可以考虑在常规辅助放疗的基础上给予一定的瘤床加量照射。国外在这方面的研究较少,国内复旦大学肿瘤医院有对该部分患者术后进行瘤床加量的研究,期待其研究结果的发表。

5 放疗技术进展

多年以来,放疗技术的进步一直是放疗发展的重要组成部分。早年的二维放射治疗时代,宫颈癌的放疗不易躲避膀胱和直肠等危及器官,因此不良反应较多。随着三维适形放射治疗和调强放射治疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)的出现,照射范围更加精准,在提高放疗疗效的同时大大降低了正常组织的不良反应。Marjanovic D 等^[10]对 IMRT 和三维适形放疗(3-dimensional conformal radiation therapy, 3DCRT)进行了一项随机对照研究,共纳入 95 例患者。结果显示,相对于 3DCRT 组,IMRT 组具有更好的适形度,膀胱、直肠和小肠的受量更低,因此认为虽然两者都能够达到较满意的适形度,但 IMRT 是更为适形的放疗技术,可以更好地保护危及器官,因此有望达到更高的生活质量和更好的预后。而在后调强时代,容积调强技术(volumetric modulated arc therapy, VMAT)、断层放疗技术(tomotherapy system, TOMO)等放疗方式出现,进一步优化了靶区的剂量分布并能够更好地保护危及器官,尤其是在复杂放疗计划中的优势更为明显;而核磁引导的放射治疗能够在分次放疗间实时显示患者体内器官的位移并制定个体化的放疗计划,从而达到更加精准的照射^[11-12]。

6 同步/辅助化疗

绝大多数非手术恶性肿瘤的治疗方案为放化疗综合治疗。在宫颈癌中,尽管放疗占有更为重要的地位,但化疗也占

有一席之地。RTOG9001 研究纳入 403 例 II B~IV A 期或肿瘤大于 5 cm 或淋巴结阳性的宫颈癌患者,随机分为单纯放疗组和放化疗组。结果发现,加入 3 周期的 PF 方案同步化疗能够显著提高患者的长期生存(8 年总生存率分别为 67%和 41%),并降低局部复发率和远处转移率^[13]。这项研究奠定了非手术宫颈癌患者同步放化疗的地位。另一项随机对照研究分析了同步放化疗后加用辅助化疗对长期生存的影响,对 259 例 II B~IV A 期宫颈癌患者的研究发现,2 组患者的 3 年 PFS 和 OS 均无统计学差异^[14]。另一项研究对局部晚期宫颈癌同步放化疗前的新辅助化疗进行研究,结果发现在同步放化疗之前进行新辅助化疗并无生存优势,新辅助化疗组的 OS 和 PFS 均较同步放化疗组低^[15]。因此,辅助化疗和新辅助化疗的常规应用尚缺乏高级别的证据,仍然需要进一步的研究,目前局部晚期宫颈癌的标准治疗方案仍为同步放化疗。

宫颈癌的放射治疗取得了很大的进展,但仍有很多问题需要进一步的临床研究和基础研究来解决。比如,内外照射剂量整合、术后瘤床加量、提高放疗抵抗患者的放射敏感性、(新)辅助化疗的作用和地位,等等。随着妇科肿瘤学家开展的更加深入研究,宫颈癌的治疗一定会趋向于更加精准,从而在提高疗效的同时最大限度降低患者的不良反应。

参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Matsuo K, Shimada M, Nakamura K, et al. Predictors for pathological parametrial invasion in clinical stage II B cervical cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2019, 45(8): 1417-1424.
- [3] Dappa E, Elger T, Hasenburg A, et al. The value of advanced MRI techniques in the assessment of cervical cancer: a review[J]. Insights Imaging, 2017, 8(5): 471-481.
- [4] Morgenthaler J, Köhler C, Budach V, et al. Long-term results of robotic radiosurgery for non brachytherapy patients with cervical cancer[J]. Strahlenther Onkol, 2020[Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s00066-020-01685-x.
- [5] Yu W, Kou C, Bai W, et al. The diagnostic performance of PET/CT scans for the detection of para-aortic metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: a Meta-analysis[J]. PLoS One, 2019, 14(7): e0220080.
- [6] Chen S, Zhou J, Zheng Y, et al. Para-aortic and right obturator lymphadenectomy for surgical staging of advanced cervical cancer through the TU-LESS extraperitoneal approach[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2020[Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.jmig.2020.12.014.
- [7] Yoshida K, Kajiyama H, Yoshihara M, et al. Does postoperative prophylactic irradiation of para-aortic lymph nodes reduce the risk of recurrence in uterine cervical cancer with positive pelvic lymph nodes? [J]. Int J Clin Oncol, 2019, 24(5): 567-574.
- [8] Wang W, Zhou Y, Wang D, et al. Prophylactic extended-field irradiation in patients with cervical cancer: a literature review[J]. Front Oncol, 2020, 10: 579410.
- [9] Meng Q, Liu X, Wang W, et al. Evaluation of the efficacy of prophylactic extended field irradiation in the concomitant chemoradiotherapy treatment of locally advanced cervical cancer, stage III B in the 2018 FIGO classification[J]. Radiat Oncol, 2019, 14(1): 228.
- [10] Marjanovic D, Plesinac-Karapandzic V, Stojanovic-Rundic S, et al. Implementation of intensity-modulated radiotherapy and comparison with three-dimensional conformal radiotherapy in the postoperative treatment of cervical cancer[J]. J BUON, 2019, 24(5): 2028-2034.
- [11] Cree A, Livsey J, Barraclough L, et al. The potential value of MRI in external-beam radiotherapy for cervical cancer[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2018, 30(11): 737-750.
- [12] Hes J, Lier A, Leeuw Astrid, et al. OC-0713: MR-linac boosts for patients with cervix cancer ineligible for brachytherapy, preliminary experience[J]. Radiother Oncol, 2020, 152: S402-S403.
- [13] Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(5): 872-880.
- [14] Tangjitgamol S, Tharavichitkul E, Tovanabutra C, et al. A randomized controlled trial comparing concurrent chemoradiation versus concurrent chemoradiation followed by adjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer patients: ACTLACC trial[J]. J Gynecol Oncol, 2019, 30(4): e82.
- [15] Da Costa SCS, Bonadio RC, Gabrielli FCG, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine followed by chemoradiation versus chemoradiation for locally advanced cervical cancer: a randomized phase II trial[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(33): 3124-3131.

(责任编辑:唐秋姗)