

- 19 陈景藻,主编.康复医学.北京:高等教育出版社,2001.89-99.
- 20 Khalil TM, Asfour SS, Martinez LM, et al. Stretching in the rehabilitation of low-back pain patients. Spine, 1992, 17: 311.
- 21 George SZ, Delitto A. Management of the athlete with low back pain, Clin Sports Med, 2002, 21: 105-120.
- 22 徐军. McKenzie 力学诊断和治疗方法在腰部疾病的应用. 中华物理医学与康复杂志, 2002, 24: 310-312.

(收稿日期:2003-03-15)

(本文编辑:阮仕衡)

· 临床研究 ·

介入化疗、热疗和放疗综合治疗中晚期宫颈癌的临床观察

裴志东 陈志军 武阳 张州

近年来,宫颈癌的发病率与死亡率明显下降,但仍高居妇科肿瘤第 1 位,早期宫颈癌采用单纯手术或放疗即可获满意疗效,中晚期(Ⅱ_B~Ⅳ_A期)则以放疗为主,其平均 5 年生存率国内报道在 68% 左右^[1]。但由于宫颈癌患者近年趋于年轻化、腺癌比例上升以及防癌普查工作的滞后,首诊为中晚期患者的人数增多,使单纯放疗疗效下降。1999~2001 年,我们对 76 例中晚期宫颈癌患者进行了热、化、放综合治疗,结果报道如下。

资料与方法

一、临床资料

76 例均为 1999 年 3 月~2001 年 10 月门诊及住院患者,年龄 30~68 岁;均经细胞学及组织学确诊为子宫颈癌,其中鳞状细胞癌占 82.9%,腺癌(含 3 例腺鳞癌)占 17.1%;血常规肝、肾功能正常;均选择以放疗为主的非手术治疗。治疗前经妇检、B 超及 X 线胸片检查,必要时辅以 CT、直肠镜等,按国际妇产科协会(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)标准^[2]分期,所有病例均为Ⅱ_B~Ⅳ_A期。将患者随机分为 3 组,其中单纯放疗组(单放组)28 例,介入化疗+放疗组(化放组)25 例,介入化疗+放疗+热疗组(热化放组)23 例,各组一般资料见表 1。3 组在年龄、病理类型及分期方面差异无显著性意义($P>0.05$)。

表 1 3 组一般资料比较

组别	n	年龄/平均年龄(岁)	病理类型(例)		临床分期(例)			
			鳞癌	腺癌	Ⅱ _B	Ⅲ _A	Ⅲ _B	Ⅳ _A
单放组	28	35~68/47	23	5	11	8	6	3
化放组	25	32~67/46	21	4	9	8	6	2
热化放组	23	30~63/45	19	4	8	8	5	2

二、治疗方法

1. 介入化疗:在 1250-X 下采用经皮穿刺动脉插入导管技术(Seldinger 法),从病变较轻侧股动脉穿刺,进入髂内动脉后灌注化疗药物——DDP 70~80 mg, 5-Fu 750~1 000 mg 及 ADM 40~50 mg(若有心肌缺血病史改为 MMC 8~10 mg),同时行静脉水化(即静脉输注 3 000 ml 液体)、利尿及抗呕治疗。

2. 放疗:介入化疗 2~3 周后开始放疗。均采用国产 6MV-X 直线加速器+¹⁹²Ir 高剂量率腔内后装放疗。先行全盆腔照射,一般盆腔中心 30 Gy/15 f/3 W,若盆腔肿瘤体积较大或固定

则可增至 40 Gy/20 f/4 W。随后腔内后装与盆腔四野照射同时进行——腔内后装每周照射 1 次,每次 A 点 5 Gy,共 5~6 次,总剂量 25~30 Gy;同时盆腔四野照射宫旁 16~20 Gy,每次 B 点 2 Gy,每周 4 次,腔内后装当日停止盆腔四野照射。总计 A 点总量 60~70 Gy, B 点总量 50~60 Gy。体外照射野(全盆腔野及盆腔四野)上界均在 L₄₋₅ 水平,下界位于耻骨联合上缘下 4~5 cm,外缘均不超过股骨头。

3. 热疗:采用国产 915 MHz 宫腔施热器,直径 30 mm,内置测温探头,一般加热至宫颈表面温度 45℃ 左右(宫颈管内温度约 43℃)。若巨大肿块堵塞宫颈口,可先加热至 48℃,待肿块缩小、露出宫颈口后,再插入宫颈管内以 45℃ 加热,有效加热时间从升温至 45℃ 时开始计算。热化放组患者热疗与放疗全程配合,一般每周 1 次,若肿瘤较大或伴有出血可每周 2 次,于外照射或腔内后装放疗后 60 min 内进行,每次有效加热时间 40 min,共 6~8 次。

三、疗效评定

治疗中仔细观察患者临床症状及不良反应,每周化验血常规,于治疗前、后行阴道窥器、肝肾功能及相关影像检查,治疗结束及结束后 3 个月全面体检,以评价其客观疗效及毒副反应,患者定期随访以观察其远期疗效。

1. 参照 Manetta^[3]对疗效的定义,分为局部未控和局部控制。局部未控——放疗结束后 3 个月内,原发肿瘤或部分肿瘤持续存在或盆腔内出现新病灶,其临床标准以妇检结合 B 超示原发肿瘤增大,或虽缩小但未消失,或盆腔照射野内出现新病灶;局部控制——放疗后,宫颈、阴道等盆腔肿瘤消失至少 3 个月,其临床标准以妇检结合 B 超示宫颈肿瘤消失,宫颈萎缩,局部可有白膜,阴道上段可有狭窄,穹隆充血、水肿消失,宫旁肿瘤浸润消失、软化并可呈宫旁纤维化改变。

2. 以 3 年生存率评定远期疗效。

四、统计学分析

采用 χ^2 检验。

结 果

一、疗效

单放、化放和热化放 3 组局部控制率分别为 42.9%、56.0% 及 82.6%,差异有显著性意义($\chi^2=8.413, P<0.05$);3 年生存率分别为 28.6%、40.0% 及 65.2%,差异有显著性意义($\chi^2=7.0756, P<0.05$)(见表 2)。

二、毒副反应

近期反应主要是乏力、食欲减退及大便次数增多,少数患者有恶心呕吐、大便下坠和尿急尿频。限制性毒性反应主要为血液学毒性反应,9 例患者白细胞 $< 3.0 \times 10^9$ 个/L,其中化放组 5 例,热化放组 4 例,但均 $> 2.3 \times 10^9$ 个/L。所有患者无明显因治疗所致的肝、肾功能损害。

三、远期并发症

随访 3 年,7 例患者出现放射性直肠炎(单放组 3 例、化放组 2 例及热化放组 2 例),主要症状表现为粘液血便、里急后重,无肠痿。3 组各有 1 例放射性膀胱炎,主要症状为血尿,其中 1 例出现下肢水肿。

四、死亡病例

单放组死亡病例中单纯远处转移占 35.0% (7/20),化放组及热化放组分别为 13.3% (2/15) 和 12.5% (1/8),各组间差异无显著性意义 ($\chi^2 = 2.924, P > 0.05$),可能是例数过少所致(表 3)。

表 2 3 组近期及远期疗效比较(例)

组别	n	近期疗效			远期疗效		
		局部控制	局部未控	局部控制率 (%)	生存	死亡	3 年生存率 (%)
单放组	28	12	16	42.9	8	20	28.6
化放组	25	14	11	56.0	10	15	40.0
热化放组	23	19	4	82.6	15	8	65.2

表 3 3 组患者死亡情况分析(例)

组别	死亡例数	死亡分期				单纯远转	未控加远转
		Ⅱ _B	Ⅲ _A	Ⅲ _B	Ⅳ _A		
单放组	20	5	6	6	3	7	13
化放组	15	3	5	5	2	2	13
热化放组	8	0	3	4	1	1	7

注:单纯远转——已局部控制且无局部复发,只有远处转移的死亡病例;未控加远转——局部未控制或控制后又局部复发,伴或不伴远处转移的死亡病例

讨 论

放射治疗是中晚期宫颈癌的主要治疗手段,多数学者主张体外照射和腔内后装联合治疗,我们先行盆腔照射,目的是均匀照射宫颈、阴道和盆腔淋巴引流区,杀灭该区内亚临床灶,缩小肿瘤体积,恢复正常局部解剖,便于宫腔及阴道腔内后装的顺利进行,增强腔内治疗效果。

放疗前化疗,因血管完好,药物易入病灶,可增加放疗的敏感性或增效,并可有效消除其他部位的隐性转移^[4]。而动脉插管区域性化疗(介入化疗)与静脉化疗相比,又具有局部药物浓度高、杀癌力强而全身反应小等优点;同时由于其相当于 1 次动脉化疗加 1 次全身化疗,因而对其他器官的转移也有一定预防作用。

热疗主要是以高热使肿瘤细胞变性、坏死。另外有学者指出,热疗可引起热休克蛋白(HSP₇₀)表达,增加肿瘤细胞免疫原性,诱导免疫激发,导致肿瘤细胞凋亡^[5]。热、放疗协同作用原理是:①所作用靶细胞互补,放疗主要杀伤含氧细胞,而热疗主要杀伤乏氧细胞;②所作用细胞周期互补,放疗主要作用于 G₁、M 期,而热疗主要作用于 G₂、S 期;③高热改变肿瘤细胞微环境而选择性破坏放射抗拒细胞;④高热抑制放疗引起的亚致

死损伤及潜在致死损伤的修复;⑤腔内热疗还具有利用高温直接杀伤肿瘤细胞的作用^[6]。

总之,热、化、放疗的联合可增强疗效,降低单用剂量从而避免增加毒性,又可兼顾全身与局部,在增强局部治疗的同时消灭远处微小转移灶。本研究中,单放组、化放组和热化放组的局部控制率和 3 年生存率分别为 42.9%、56.0%、82.6% ($P < 0.05$) 及 28.6%、40.0%、65.2% ($P < 0.05$)。死亡病例分析发现,单放组中局部控制且无局部复发只有远处转移者占死亡病例的 7/20 (35.0%),化放组及热化放组分别为 2/15 (13.3%) 和 1/8 (12.5%)。实践证实,综合治疗能够提高中晚期宫颈癌的近期/局部及远期/全身效果。我们认为放疗前介入化疗可增强局部控制、消灭亚临床灶及隐匿转移灶,从而提高近期和远期疗效,热疗可提高放疗的局部疗效,减少放射剂量,从而降低远期并发症的发生率。

综合治疗在增加疗效的同时也增加了其毒性,“首过效应”是动脉介入化疗(尤其是肝动脉插管化疗)减少体循环和正常组织药物分布从而降低全身副作用的主要原因,但宫颈癌是由髂内动脉给药,其“首过效应”较小^[7],全身副作用降低不明显。因此设计方案时应尽量限制药物剂量,加强对症治疗,介入化疗后 2 周再放疗,并同时给予升白细胞药物以减轻骨髓抑制,使治疗顺利进行。热疗是公认的“绿色治疗”,只要温度控制合理,几乎无副作用。腔内热疗可迅速消除体积较大的肿瘤,增强其放射敏感性、降低放射剂量,从而减少放疗并发症,还可局部消炎消肿、减少阴道冲洗次数和阴道痿的发生。本研究热放组中无阴道痿发生。关于腔内后装放疗,丁云霞等^[8]通过增加腔内治疗分割次数(每周 2 次)和减少单次剂量,明显降低了放射性直肠炎的发生率。而我们每周腔内治疗 1 次,减少单次剂量,依靠腔内热疗增强局部控制,保证疗效,减少了放射性直肠炎和放射性膀胱炎等并发症。

多学科、多手段、多层次的综合疗法是肿瘤治疗的发展方向,本研究通过腔内热疗联合内、外放疗提高了近期局部疗效,降低了远期并发症,同时联合介入化疗进一步提高了疗效,尤其是远期疗效,值得深入探讨。

参 考 文 献

- 周际昌,主编.实用肿瘤内科学.北京:人民卫生出版社,1999.564.
- 谷铎之,主编.现代肿瘤学.北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1995.512.
- Manetta A. Advanced and recurrent carcinoma of cervix. In: Coppleston M. Gynecological oncology. Edinburg: Churchill Livingstone, 1992. 717.
- 张天泽,徐光炜,主编.肿瘤学.天津:天津科学技术出版社,1996.1925.
- 吴伟忠,汤晓雷,刘康达,等.鼠肝癌细胞的热休克蛋白诱导及其抗癌机理研究.中华微生物学和免疫学杂志,1998,7:274-277.
- 林世寅,李瑞英,主编.现代肿瘤热疗学.北京:学苑出版社,1997.288.
- 李天晓,樊青霞,王瑞林,主编.恶性肿瘤介入治疗学.郑州:河南医科大学出版社,2000.3-10.
- 丁云霞,马丽萍,徐云霞.两种不同的腔内外照射法治疗宫颈癌的研究.临床肿瘤学杂志,2002,7:38-40.

(修回日期:2003-05-30)

(本文编辑:吴倩)