

## <sup>252</sup>钐中子后装在宫颈癌术前辅助放疗中的作用

杨越波<sup>1</sup>, 叶青剑<sup>1</sup>, 曾海涛<sup>1</sup>, 李贞仑<sup>2</sup>, 柯佩琪<sup>3\*</sup>

(1.中山大学附属第三医院妇产科,广东 广州 510630; 2.广州武警医院放射科,广东 广州 510507;  
3.中山大学附属第一医院妇产科,广东 广州 510080)

**摘要:**【目的】研究 <sup>252</sup>钐中子腔内后装在宫颈癌术前辅助放疗中的作用。【方法】收集 2003 年 01 月至 2010 年 04 月中山大学附属第三医院、中山大学附属第一医院妇科收治的 I b<sub>2</sub> ~ II b 期的 54 例宫颈癌,分为两组,其中 <sup>252</sup>钐组 24 例,为局部肿块直径 ≥ 4 cm,术前采用 <sup>252</sup>钐中子腔内后装放疗;直接手术组 30 例,为局部肿块直径 < 4 cm,未行术前辅助治疗,直接行宫颈癌根治术。观察 <sup>252</sup>钐组放疗前后肿瘤局部变化及放射性副反应,并比较 <sup>252</sup>钐组与直接手术组术中情况。【结果】<sup>252</sup>钐组放疗前肿瘤平均直径 46.29( $S = 6.28$ ) mm,放疗后肿瘤平均直径 18.63( $S = 9.46$ ) mm,两者比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );<sup>252</sup>钐组放疗后骨髓抑制 3 例(12.5%),放射性直肠炎 1 例(4.2%),放射性膀胱炎 2 例(8.3%),无严重的放射性损伤发生。<sup>252</sup>钐组平均手术时间 258( $S = 45$ )min,与直接手术组 266( $S = 60$ )min 相比,其差异无统计学意义( $P > 0.05$ );<sup>252</sup>钐组术中平均出血量为 462( $S = 166$ )mL,与直接手术组 667( $S = 381$ )mL 相比出血量明显减少,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。【结论】<sup>252</sup>钐中子腔内后装在宫颈癌术前辅助放疗中可缩小局部肿瘤、改善手术条件,且并发症少,有较好的临床使用前景。

**关键词:** <sup>252</sup>钐; 宫颈癌; 术前辅助放疗

中图分类号:R737.33

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2011)05-0644-04

## Efficacy of Preoperative Adjuvant Radiotherapy on Cervical Cancer with <sup>252</sup>-Californium Neutron

YANG Yue-bo<sup>1</sup>, YE Qing-jian<sup>1</sup>, ZENG Hai-tao<sup>1</sup>, LI Zhen-lun<sup>2</sup>, KE Pei-qi<sup>3\*</sup>

(1.Department of Obstetric and Gynecology, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China;  
2.Department of Radiology, Guangdong Provincial Corps Hospital; Chinese People's Armed Police Force; Guangzhou 510507, China;  
3. Department of Obstetric and Gynecology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

**Abstract:**【Objective】 To evaluate the role of preoperative adjuvant radiotherapy with <sup>252</sup>-Californium neutron on cervical cancer.【Methods】 Forty-five patients with cervical cancer in stage I b<sub>2</sub>- II b were chosen in the Third Affiliated Hospital and the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from January 2003 to April 2010. They were divided into two groups: the preoperative radiotherapy group and the non-preoperative radiotherapy group. The patients in the preoperative radiotherapy group (<sup>252</sup>-Cf group, 24 cases) whose tumors were equal to or larger than 4 cm in diameter were received preoperative adjuvant radiotherapy. Thirty cases whose tumor diameters were less than 4 cm were directly received the radical hysterectomy without preoperative adjuvant therapy. The local tumor remission and radiation side effects of the <sup>252</sup>-Cf group were observed, and the surgical findings were compared in the two groups.【Results】 The average diameter of tumors after radiation was (18.63 ± 9.46) mm, which was significantly decreased than that before radiation 46.29 ( $S = 6.28$ ) mm,  $P < 0.05$ . The incidences of complications were quite low including 3 bone marrow suppression (12.5%), 1 radiation proctitis (4.2%) and 2 radiation cystitis (8.3%). The mean operative time of the <sup>252</sup>-Cf group 258 ( $S =$

收稿日期:2011-05-23

基金项目:广东省科技计划项目(2010B031600033;2006B36002027)

作者简介:杨越波,硕士,副主任医师,硕士生导师,E-mail: yueboyang001@yahoo.com.cn; \* 通信作者:柯佩琪,主任医师,硕士生导师, E-mail: PQKE@21cn.com

44.63) min was slightly less than that of the direct surgery group 266 ( $S = 60$ ) min, and there was no significant difference ( $P > 0.05$ ). The average blood loss of the  $^{252}\text{Cf}$  group 462 ( $S = 166$ ) mL was less than that of the direct surgery group 667 ( $S = 381$ ) mL, and the difference in two groups was significant ( $P < 0.05$ ). 【Conclusion】 The preoperative adjuvant radiotherapy with proper dose before radical hysterectomy can reduce the size of tumors with low side-effects and be benefit to the operations. It is a promising method in the treatment of cervical cancer.

**Key words:**  $^{252}\text{californium}$ ; cervical cancer; preoperative adjuvant radiotherapy

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2011, 32(5):644-647]

宫颈癌是妇科最常见恶性肿瘤之一,居我国妇科恶性肿瘤的首位。巨块型宫颈癌是指肿瘤直径  $\geq 4$  cm 的宫颈癌<sup>[1]</sup>。随着肿瘤的体积增大淋巴转移几率增加、生存率降低、复发率升高<sup>[2]</sup>,同时存在手术困难、出血增多、切缘不干净、残端复发等不良因素<sup>[1]</sup>。为了给手术创造有利的条件,对肿瘤直径  $\geq 4$  cm 的局部晚期宫颈癌通常给予术前行腔内放疗或新辅助化疗,后行根治性手术<sup>[3]</sup>。 $^{252}\text{Cf}$  联合外照射治疗宫颈癌的临床疗效已得到证实,但其用于宫颈癌的术前辅助放疗仍有待探讨。本文旨在研究  $^{252}\text{Cf}$  中子腔内后装在宫颈癌术前辅助放疗中的作用。

## 1 材料和方法

### 1.1 一般资料

收集 2003 年 1 月至 2010 年 4 月中山大学附属第三医院及中山大学附属第一附属医院妇科收治的 I b2 ~ II b 期的 54 例宫颈癌,所有病例均通过病理确诊,两间医院的病人分别由该医院的同一位医生完成手术。分两组, $^{252}\text{Cf}$  组 24 例,为局部肿块直径  $\geq 4$  cm,术前采用  $^{252}\text{Cf}$  中子腔内后装放疗;直接手术组 30 例,为局部肿块直径  $< 4$  cm,未行术前辅助治疗,直接行广泛全子宫加盆腔淋巴结切除术。 $^{252}\text{Cf}$  组年龄 32 ~ 67 岁,平均年龄 45.1 岁;直接手术组年龄 39 ~ 68 岁,平均年龄 48.3 岁;54 例患者治疗前按 2000 年 FIGO 的宫颈癌临床分期标准进行分期;两组临床分期、病理类型及组织学分级情况见表 1。组织学分级两组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );病理类型及临床分期两组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示  $^{252}\text{Cf}$  组中非鳞癌及 II b 期的病例所占比例更高。

表 1  $^{252}\text{Cf}$  组与直接手术组一般情况比较

Table 1 Clinical characteristics of the patients in the two groups

$n$  (%)

	Histological grade <sup>1)</sup>			Pathology <sup>2)</sup>		Clinical stage <sup>1)</sup>		
	High	Middle	Low	Squamous cell carcinoma	Non-squamous cell carcinoma	I b2	II a	II b
Direct surgical group	6(20.0)	20 (66.7)	4(13.3)	30(100.0)	0 (0.0)	15(50.0)	15(50.0)	0(0.0)
$^{252}\text{Cf}$ group	9(37.5)	11 (45.8)	4(16.7)	20(83.3)	4(16.7)	6(25.0)	7(29.2)	11(45.8)
Z or $\chi^2$	0.883			-		3.228		
P	0.377			0.034		0.001		

1)Level variables as ordered by rank sum test;2)Using chi-square test of the fisher's exact test

### 1.2 $^{252}\text{Cf}$ 腔内后装放疗设计

$^{252}\text{Cf}$  组由武警医院的同一位医生采用广东省武警医院诺力刀 (NOVALIS) 进行中子近距离治疗。每次  $^{252}\text{Cf}$  中子腔内后装治疗前,均在会阴部常规消毒、铺巾,阴道、直肠双合诊及三合诊后,窥阴器下观察宫颈和阴道情况,扩宫后将三腔无源

施源器插入子宫腔内和双侧穹隆,并用纱布紧密填塞阴道。在  $^{252}\text{Cf}$  中子腔内后装治疗计划系统内,用正交法确定治疗点及膀胱后壁和直肠前壁的坐标,再根据病变情况确定治疗点的驻留时间和权重,治疗计划进行优化设计,根据等剂量曲线情况调整膀胱后壁和直肠的受量,膀胱、直肠剂量控

制在 A 点剂量的 50% 以内。宫颈及阴道容器的配量权重为 1.0(0.5 ~ 1.0) 宫旁 A 点, 每周 1 次, 每次 7 ~ 8 Gy, 共 2 ~ 3 次。放疗结束后 10 ~ 14 d 行广泛全子宫加盆腔淋巴结切除术。

### 1.3 评价方法及标准

$^{252}\text{Cf}$  中子腔内后装放疗前及放疗结束后 10 ~ 14 d 由两间医院的同一位医生在阴道镜下测量肿物最长径线, 如果肿物为内生型则根据放疗前后 B 超造影、盆腔 MR 测定局部肿块变化情况。根据急性放射损伤分级标准<sup>[4]</sup>(acute radiation morbidity scoring criteria; RTOG) 将不同部位放射性损伤分成 4 度。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 10.0 统计软件包进行统计分析, 描述性统计分析采用中位数、均数分析。 $^{252}\text{Cf}$  组治疗前后肿瘤大小的改变用配对样本的  $t$  检验, 两组间手术时间、手术出血量比较采用  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 $^{252}\text{Cf}$ 组放疗前后肿瘤的变化

$^{252}\text{Cf}$  组放疗前肿瘤平均直径 46.29( $S = 6.28$ ) mm, 放疗后的肿瘤平均直径 18.63( $S = 9.46$ ) mm, 两者比较,  $t$  值 = 10.65,  $P < 0.001$ 。提示治疗前后肿瘤大小变化差异有统计学意义。

### 2.2 放疗性损伤

大部分患者治疗期间觉腹胀及小便不适, 无需特殊处理。急性放射损伤主要以骨髓抑制、放射直肠炎、膀胱炎为主。I 度的骨髓抑制 2 例 (8.3%), II 度骨髓抑制 1 例 (4.2%), I 度放射性直肠炎 1 例 (4.2%), I 度放射性膀胱炎 2 例 (8.3%), 所有病例随访至 2010 年 5 月均未见 III、IV 度严重的放射性损伤出现。

### 2.3 手术情况

$^{252}\text{Cf}$  组及直接手术组均行广泛全子宫及盆腔淋巴结切除术, 未发生不可控制的大出血, 无输尿管、膀胱及直肠的损伤。 $^{252}\text{Cf}$  组手术时间与直接手术组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );  $^{252}\text{Cf}$  组出血量较直接手术组减少, 差异有统计学意义 ( $P$

$< 0.05$ , 表 2)。

表 2  $^{252}\text{Cf}$  组和直接手术组的手术情况比较

Table 2 The surgical characteristics of the patients in the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

	Operation time/min	Blood loss/mL
Direct surgical group ( $n = 30$ )	266 ± 60	667 ± 381
$^{252}\text{Cf}$ group ( $n = 24$ )	258 ± 45	462 ± 166
$t$	0.613	2.44
$P$	0.543	0.02

## 3 讨 论

巨块型宫颈癌又称为局部晚期宫颈癌, 直接手术治疗时, 往往存在手术困难、出血增多、切缘不干净、残端复发等不良因素。长期以来对 I b2 期和 II b 早期宫颈癌, 若肿瘤直径  $\geq 4$  cm, 通常给予术前腔内放疗, 改善手术条件后再行根治性手术, 临床观察 70% ~ 80% 患者在 2 周后可见到肿瘤缩小一半<sup>[5]</sup>。

在腔内放疗中, 以往多采用  $^{192}\text{Ir}$ 、 $^{137}\text{Cs}$  放射源, 近年腔内放疗又有  $^{252}\text{Cf}$  ( $^{252}\text{Californium}$ ; Cf-252) 用于临床。 $^{252}\text{Cf}$  是一种人工放射性同位素, 主要发射中子射线, 其生物、物理特性与常规  $\gamma$  射线有所不同: ①它的放射生物效应高, 有潜在致死损伤 (PLD) 的特点, 对细胞 DNA 破坏严重, 杀伤力大, 受照细胞修复机会小; ②它对氧的依赖性小, 在缺氧状态与有氧状态的生物作用相同, 中子射线对恶性肿瘤内的富氧细胞和乏氧细胞都敏感, 对肿瘤细胞的杀伤力比 X 射线、 $\gamma$  射线等普通射线强 3 ~ 7 倍; ③在组织中运行距离短, 中子发出的高能量集中在近距离的肿瘤组织内, 集中杀灭肿瘤细胞, 可以减少中子对正常组织的 PLD 作用, 减少并发症。这些优势都是其他射线无法比拟的<sup>[6]</sup>。单锦露等<sup>[7]</sup>回顾了关于  $^{252}\text{Cf}$  联合外照射治疗宫颈癌临床疗效的报道, 证明了  $^{252}\text{Cf}$  治疗宫颈癌优于  $^{192}\text{Ir}$ 。本文  $^{252}\text{Cf}$  治疗后巨块型宫颈癌肿瘤的直径从 (46.29 ± 6.28) mm 缩小到 (18.63 ± 9.46) mm, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 同时放疗后阴道及宫旁浸润均有不同程度的改善, 减少了手术

的难度,为手术创造了有利的条件。

孙晓梅等<sup>[8-9]</sup>通过研究均发现宫颈癌新辅助化疗后可能引起宫旁的纤维化而导致术中出血量大于直接手术者。有学者认为放疗后间隔太长,根据放射生物效应,残存肿瘤仍可消退,但是超过4周,盆腔纤维增生出现粘连反应,增加手术对分离宫旁组织的难度,影响手术操作<sup>[1]</sup>。本资料选择的手术时间为放疗结束后10~14 d, $^{252}\text{Cf}$ 组平均手术时间258 min,与直接手术组无统计学差异; $^{252}\text{Cf}$ 组出血量462 mL,少于直接手术组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。本资料中 $^{252}\text{Cf}$ 组较直接手术组临床分期更高、病理类型更差( $P < 0.05$ ),手术难度及手术风险均增加,但经过术前放疗后,肿瘤明显缩小,宫旁情况改善,使手术难度及风险得予改善,所以 $^{252}\text{Cf}$ 术前放疗后选择合适的手术时间并不增加盆腔纤维增生及手术的难度。

$^{252}\text{Cf}$ 中子腔内后装治疗宫颈癌,其放射性直肠炎和放射性膀胱炎的发生率并不比常规 $\gamma$ 射线腔内后装治疗高,甚至还低于常规 $\gamma$ 射线腔内后装治疗,这与 $^{252}\text{Cf}$ 相对生物效应(RBE)高、近距离治疗剂量只针对肿瘤而非正常组织密切相关<sup>[10-11]</sup>。本资料中大部分患者在放疗期间出现腹胀及小便不适,无需特殊处理,放射性损伤主要表现为轻度的骨髓抑制及轻度的放射性直肠炎、膀胱炎,经对症处理后均好转,无出现Ⅲ、Ⅳ度严重的并发症,较夏红<sup>[1]</sup>报道 $^{192}\text{Ir}$ 后装治疗宫颈癌及谭玉婷<sup>[12]</sup>报道以卡铂为基础的宫颈癌新辅助化疗的副反应均低。

综上,巨块型宫颈癌根治术前采用 $^{252}\text{Cf}$ 腔内放疗可缩小局部肿瘤、改善手术条件,且并发症

少,有较好的临床使用前景。

#### 参考文献:

- [1] 夏红,林仲秋. 巨块型宫颈癌术前高剂量率腔内放疗近期疗效分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2006, 22(8): 588-590.
- [2] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 2030-2060.
- [3] 白萍. 宫颈癌术前放射治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2006, 22(8): 566-568.
- [4] 邢力刚. 中子近距离治疗的研究与应用[J]. 国外医学·临床放射学分册, 1999, 22(5): 311-315.
- [5] 李爱苓. 妇科恶性肿瘤的近距离放射治疗[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2005: 202-203.
- [6] 杨晓霞.  $^{192}\text{Ir}$ 和 $^{252}\text{Cf}$ 后装治疗放射源研究与临床应用[J]. 解放军医学杂志, 2005, 30(11): 1029-1031.
- [7] 单锦露,王东.  $^{252}\text{Cf}$ 中子治疗宫颈癌国内文献回顾及分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(9): 803-807.
- [8] 孙晓梅,温宏武,廖秦平. 新辅助化疗在宫颈癌治疗中的应用及疗效观察[J]. 中国妇产科临床杂志, 2008, 9(3): 166-169.
- [9] 关明飞,黄鹤. 新辅助化疗对早期巨块型宫颈癌作用的临床分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2008, 9(3): 170-173.
- [10] 单锦露,雷新.  $^{252}\text{Cf}$ 中子腔内后装加盆腔外照射治疗子宫颈癌临床分析[J]. 中华妇产科杂志, 2005, 40(4): 223-226.
- [11] 杨晓霞.  $^{192}\text{Ir}$ 和 $^{252}\text{Cf}$ 后装治疗放射源研究与临床应用[J]. 解放军医学杂志, 2005, 30(11): 1029-1031.
- [12] 谭玉婷,林仲秋. 以卡铂为基础的32例宫颈癌新辅助化疗的临床观察[J]. 中国妇产科临床杂志, 2006, 7(4): 245-250.

(编辑 张恩健)