

# 术中放疗在子宫颈癌中的应用

吴小华 张丹丹

在全球女性恶性肿瘤中,子宫颈癌的发病率居第 2 位,仅次于乳腺癌<sup>[1]</sup>。尽管早期(I a ~ I b2 期)子宫颈癌的预后相对较好,5 年生存率可达 90%,但晚期子宫颈癌的预后较差,特别是局部晚期或局部复发性子宫颈癌的 5 年生存率仅为 25% ~ 30%<sup>[2-4]</sup>,其中 60% 的晚期或复发性子宫颈癌患者死于肿瘤局部控制的失败<sup>[4]</sup>。对术后局部复发、放疗后中心型复发的子宫颈癌,手术是主要治疗方式之一,但前期手术或放疗所致的盆腔粘连、肿瘤的浸润性生长,均限制了肿瘤切除的彻底性,而放疗可作为针对残留肿瘤有效的补充治疗手段。由于局部晚期子宫颈癌的瘤床及复发性子宫颈癌的复发部位均主要局限于盆腔,术中盆腔定位放疗对肿瘤的治疗确切有效,且能有效保护周围正常组织,是很好的补充治疗手段。

术中放疗是指在手术切除全部或部分肿瘤灶后,或经手术暴露不能切除的瘤灶,在术中直视下向瘤床、残留灶、淋巴引流区,给予单次大剂量照射,直接杀死残存的肿瘤细胞,并避开周围正常组织的放疗技术。子宫颈癌行体外照射后常出现严重并发症,而术中放疗因在术中可有效避开正常组织,可以给予靶区高剂量照射以补充外照射剂量。此法在某种程度上克服了单纯手术和(或)体外照射的缺陷,使手术和放疗能同时进行,减少了正常组织的损伤,有利于术后恢复。术中放疗已广泛应用于乳腺癌、直肠癌、胃癌、胰腺癌、腹膜后软组织肿瘤,国际术中放疗协会欧洲分会(INSIORT-Europe)最近发表了 21 个研究中心总计 3754 例恶性肿瘤患者的研究结果,其中 63.8% 的乳腺癌患者、15.9% 的直肠癌患者以及部分肉瘤、前列腺癌和胰腺癌患者均能从术中放疗中获益<sup>[5]</sup>。由于盆腔的解剖特点,妇科肿瘤领域一直未能较好地应用术中放疗,国内外文献报道不多,加之国内有术中放疗设备的单位主要集中于大的肿瘤中心,广大的妇产科医师对术中放疗比较陌生,有必要介绍其基本知识和应用进展。

## 一、子宫颈癌术中放疗的发展

应用术中放疗已有近 90 年的历史,应用于妇科恶性肿瘤的治疗也已有 30 余年。1924 年,Keynes 首创采用肿瘤切除 + 镭针插植放疗治疗早期乳腺癌获得成功,开创了术中放疗的先例<sup>[6]</sup>。当时受照射设备及操作难度的限制,其应用难以推广。至 20 世纪 60 年代,随着电子线外照射技术的应

用,大大拓宽了其治疗的范围与领域,形成了肿瘤综合治疗中的一种有效途径。近 40 年来,随着装置及同位素源的相应发展,使得术中放疗在综合治疗中发挥更大作用。1984 年,Dosoretz 等<sup>[7]</sup>率先将其应用于治疗妇科恶性肿瘤局部复发患者,以及对手术不能彻底切除的原发灶进行姑息性照射,但疗效欠佳。1993 年,Carton 等<sup>[8]</sup>将术中放疗发展为手术切除配合术中照射残留灶或亚临床病灶,并初步总结出子宫颈癌术中放疗的适应证、照射剂量等。

## 二、子宫颈癌术中放疗的方式及优缺点

1. 术中放疗的方式:目前,术中放疗有两种不同的技术:(1)直线电子加速器,即术中电子线照射。直线加速器可以比较容易地接近手术台,方便在手术过程中给予全量照射。对于妇科盆腔照射,可采用特殊设计的限光筒,用它直接插入手术切口内,接触瘤区,防止射线漏出及正常组织滑入。一般能量选择在 6 ~ 18 MeV,其具体数值一般根据靶区组织的厚度而定<sup>[8-11]</sup>。术中照射剂量依据残留肿瘤大小而定,对于术前行盆腔外照射或术后待行外照射,且照射剂量为 45 ~ 50 Gy 的患者,如存在镜下残留则在术中给予 10 ~ 15 Gy,如存在肉眼残留则给予 15 ~ 20 Gy;对于外照射不能全剂量照射的患者,则术中给予较高剂量(> 15 Gy)<sup>[8-9,11]</sup>。(2)术中高剂量近距离后装放疗,目前常以放射性核素<sup>60</sup>Co、<sup>192</sup>Ir 作为放射源。由于行术中高剂量近距离后装放疗需要屏蔽手术室、遥控麻醉管理、快速置管和剂量计算等诸多条件,限制了子宫颈癌术中高剂量近距离后装放疗的推广应用。

2. 术中放疗的优缺点:由于常规手术与体外放疗开始的间隔期或能导致残留肿瘤细胞的再增殖,在手术清除肿瘤灶后,给予术中放疗不论是作为“加量”照射抑或是单独治疗,均可起到避免肿瘤加速增殖的作用。其次,与盆腔外照射相比,一次大剂量照射超过了细胞存活剂量的肩曲线,不利于肿瘤细胞的修复,因而使其放射生物学效应最大化。与分次照射相比,一次大剂量照射可利用相对低的总剂量降低细胞的存活分数。再者,利用高能电子线建成区域小、表面剂量高、达到最大剂量点深度后剂量急剧衰减的特性,使靶区剂量均匀,而正常组织与器官受照射剂量小。而且手术治疗中的细胞血液供应相对较丰富,乏氧少,也可通过氧效应增加肿瘤细胞的放疗敏感性,故短时间内达到双重的治疗效果,且不影响随后进行的体外放疗和化疗。

但术中放疗需要可放装置的手术室、特定设备和相关的治疗人员,且术中放疗使手术时间相对延长,增加患者术中感染的机会。此外,术中放疗为术中单次大剂量照射,不能

DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2013.09.021

作者单位:200032 上海,复旦大学附属肿瘤医院妇科科

通信作者:吴小华,Email: docwuxh@yahoo.com

利用放疗的分割照射效应是其不可克服的最大缺陷,通常可在放疗后辅助序贯化疗,也常联合体外照射,以提高患者的局部控制率和远期生存率。

### 三、子宫颈癌术中放疗的适应证及并发症

1. 术中放疗的适应证:既往的研究发现,对于局部复发的子宫颈癌患者的不良预后因素包括:盆壁浸润、初次治疗后短期内复发、肿瘤直径  $> 3 \text{ cm}$ <sup>[12-14]</sup>。对于局部晚期或局部复发的子宫颈癌患者入组标准目前未能统一,尚有争议。Garton 等<sup>[8-9]</sup>提出的纳入标准为:(1)患者可以接受肿瘤清扫手术;(2)单一手术不能达到治疗效果,存在镜下及肉眼肿瘤残留灶;(3)不存在腹膜种植及远处转移者,术中可见瘤床位置明确、可以直接照射。而法国 Mahé 等<sup>[15]</sup>通过对复发的子宫颈癌患者行术中放疗的多中心研究,结果显示,以下类型的子宫颈癌患者行术中放疗的疗效较好:(1)中心性复发,肿瘤未扩散到盆壁;(2)肉眼肿瘤能完全切除;(3)术中放疗限光筒能完全覆盖有复发危险的手术区域;(4)无放疗史。

2. 术中放疗的并发症:由于周围正常组织通常不能耐受大剂量照射,因此术中放疗后也可能出现放疗相关并发症。常见为神经损伤(18%~30%)、胃肠道损伤(15%~24%)、输尿管狭窄(3%)<sup>[16-17]</sup>,还有软组织损伤、出血及骨损伤等。研究表明,单纯行术前盆腔外照射患者的并发症发生率为 35%,而术中放疗联合体外照射患者的并发症发生率为 32%<sup>[18]</sup>。其中,最严重的并发症为胃肠道穿孔,且常表现为迟发性出血,病死率高;最常见的并发症为神经损伤。Barney 等<sup>[19]</sup>的最新研究显示,在 86 例行术中放疗的子宫颈癌患者中,30 例(35%)出现并发症,其中 16 例(19%)出现周围神经损伤,且 11 例患者(13%)需要长期口服止痛药物;另外,术中放疗后出现Ⅲ级并发症者 10 例,包括肠道损伤 4 例、盆腔脓肿 2 例、瘘管形成 2 例、出血 1 例、软组织纤维化 1 例。多数并发症出现在高剂量照射之后,因此,对于子宫颈癌行术中放疗,通常认为剂量  $< 20 \text{ Gy}$  是安全可行的。

### 四、子宫颈癌术中放疗的应用现状

1994 年, Gérard 等<sup>[20]</sup>报道了 54 例接受术中放疗的子宫颈癌患者,其中 20 例局部晚期患者中 4 例(20%)出现局部复发,随访 18 个月时的总生存率为 75%;而 32 例复发患者中 6 例(19%)出现局部复发,其 4 年总生存率为 32%。随后 Mahé 等<sup>[15]</sup>在 1996 年报道了法国 7 个医疗机构共 70 例复发性子宫颈癌患者行术中放疗,结果显示,患者的 3 年总生存率为 8%,中位生存时间为 11 个月,局部控制率为 21%,因此认为,虽然术中放疗不能显著改善子宫颈癌患者的预后,但可作为子宫颈癌盆腔内复发患者的可行治疗方法。Barney 等<sup>[19]</sup>报道,13 例晚期子宫颈癌患者及 73 例复发性子宫颈癌患者的 3 年总生存率分别为 29% 和 25%。与 Mahé 等<sup>[15]</sup>报道的结果相比, Gérard 等<sup>[20]</sup>及 Barney 等<sup>[19]</sup>报道的子宫颈癌患者的预后相对较好,可能由于 Mahé 等<sup>[15]</sup>报道的为多中心研究,各中心术中放疗前的病变情况变化很大,且该研究中仅 43% 的患者接受了术前体外照射,且仅

43% 的患者术后为镜下残留,均少于另几项研究。Gemignani 等<sup>[17]</sup>研究发现,子宫颈癌行完整肿瘤切除的患者与肉眼可见残留灶的患者相比,3 年局部控制率相对较好(分别为 83% 和 25%)。因此,手术残留灶的大小及术中放疗前后是否辅助体外照射也与子宫颈癌患者的预后相关。

但也有报道认为,曾接受放疗的子宫颈癌患者术中放疗效果差,主要是由于术前体外照射使得术中肉眼可见的肿瘤完全切除更困难,且术中放疗照射耐受量降低。Martínez-Monge 等<sup>[21]</sup>报道,子宫颈癌初治者行术中放疗后的 10 年生存率为 92.8%,复发者仅为 46.4%。

Barney 等<sup>[19]</sup>的最新研究认为,术中放疗虽然可以提高子宫颈癌患者的局部控制率但对其长期生存的改善无益,且术后持续性神经损伤和肠痿的发生率较高。而国内周芙蓉等<sup>[22]</sup>报道了 94 例Ⅱb 期子宫颈癌患者行单纯放疗的 5 年生存率为 75.5%,而手术加术中放疗可将 5 年生存率提高至 80% 以上,但术后并发症的致死率可能抵消了术中放疗的效应,且较高的术后并发症发生率也可能与手术操作技术有关。

国内术中放疗设备仅限于上海、北京、西安等大城市的肿瘤中心,复旦大学附属肿瘤医院于 2010 年购置了最新的术中放疗加速器,开始了妇科肿瘤的术中放疗,主要选择妇科恶性肿瘤的复发患者,手术中尽可能切除病灶,并对瘤床实施术中放疗,以减少体外照射的剂量对重要脏器的损伤。

在美国国立综合癌症网络(NCCN)的子宫颈癌临床诊治指南中([www.nccn.org](http://www.nccn.org)),一直把术中放疗作为一种有效的治疗手段,推荐应用于放疗后盆腔中心性复发行盆腔除脏术、非中心复发但切缘阳性以及行远处转移灶切除的子宫颈癌患者。我们的经验是,对于局部晚期或局部复发的子宫颈癌患者,具有以下条件者更能从术中放疗中获益:(1)中心性复发且容易用限光筒覆盖肿瘤者,比盆壁复发更适合术中放疗;(2)术中肿瘤能完全切除且无肉眼残留者;(3)复发间隔时间较长;(4)无放疗史的复发性子宫颈癌、最大限度行肿瘤切除并联合术后外照射或化疗、有放疗史的复发性子宫颈癌患者其肿瘤能完全切除并联合术后外照射或化疗的患者,能改善其长期局部控制率和总生存率。

术中放疗作为一种有效的局部放疗技术,通常联合外照射作为“补量”照射方式进一步提高局部控制率,从而从远期生存中获益。术中放疗在临床实践过程中需要多学科共同参与,往往是由妇科科医师进行手术切除、病理科医师术中确定瘤床边界、放疗科医师实施术中放疗。在妇科恶性肿瘤中,主要适用于复发性子宫颈癌患者,但目前对于子宫颈癌术中放疗的研究结果参差不齐,对于术中放疗的适应证、照射范围和剂量等问题,尚需更多的临床研究来明确。因此,我国作为子宫颈癌发病人数较多的国家,每年有大量的复发性子宫颈癌患者亟须缓解症状和延长生命,故应提高对术中放疗技术的认识,开展肿瘤多学科合作,充分运用该技术,为患者造福。

## 参 考 文 献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61:69-90.
- [2] Chen Y, Xu H, Li Y, et al. The outcome of laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy for cervical cancer: a prospective analysis of 295 patients. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15: 2847-2855.
- [3] 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 Clin Oncol*, 2004, 22:872-880.
- [4] Small W Jr, Winter K, Levenback C, et al. Extended-field irradiation and intracavitary brachytherapy combined with cisplatin chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic or high common iliac lymph nodes: results of ARM 1 of RTOG 0116. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68:1081-1087.
- [5] Krengli M, Calvo FA, Sedlmayer F, et al. Clinical and technical characteristics of intraoperative radiotherapy: analysis of the ISORT-Europe database. *Strahlenther Onkol*, 2013, In press.
- [6] Paita JR, Biggs PJ, Hazle JD, et al. Intraoperative electron beam radiation therapy: technique, dosimetry, and dose specification: report of task force 48 of the Radiation Therapy Committee, American Association of Physicists in Medicine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 33:725-746.
- [7] Dosoretz De, Tepper JE, Shim DS, et al. Intraoperative electronbeam irradiation in gynecologic malignant disease. *Appl Radiol*, 1984, 13:61-63.
- [8] Garton GR, Gunderson LL, Webb MJ, et al. Intraoperative radiation therapy in gynecologic cancer: the Mayo Clinic experience. *Gynecol Oncol*, 1993, 48:328-332.
- [9] Garton GR, Gunderson LL, Webb MJ, et al. Intraoperative radiation therapy in gynecologic cancer: update of the experience at a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 37:839-843.
- [10] Gunderson LL. Rationale for and results of intraoperative radiation therapy. *Cancer*, 1994, 74:537-541.
- [11] Haddock MG, Martinez-Monge R, Petersen IA, et al. Locally advanced primary and recurrent gynecologic malignancies. EBRT with or without IOERT or HDR-IORT//Gunderson LL, Willett CG, Calvo LB. Intraoperative irradiation. 2nd ed. New Totowa: Humana Press, 1999:397-419.
- [12] Ijaz T, Eifel PJ, Burke T, et al. Radiation therapy of pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*, 1998, 70:241-246.
- [13] Shingleton HM, Soong SJ, Gelder MS, et al. Clinical and histopathologic factors predicting recurrence and survival after pelvic exenteration for cancer of the cervix. *Obstet Gynecol*, 1989, 73:1027-1034.
- [14] Webb MJ, Symmonds RE. Site of recurrence of cervical cancer after radical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*, 1980, 138(7 Pt 1):813-817.
- [15] Mahé MA, Gérard JP, Dubois JB, et al. Intraoperative radiation therapy in recurrent carcinoma of the uterine cervix: report of the French intraoperative group on 70 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 34:21-26.
- [16] del Carmen MG, McIntyre JF, Goodman A. The role of intraoperative radiation therapy (IORT) in the treatment of locally advanced gynecologic malignancies. *Oncologist*, 2000, 5:18-25.
- [17] Gemignani ML, Alektiar KM, Leitao M, et al. Radical surgical resection and high-dose intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) in patients with recurrent gynecologic cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 50:687-694.
- [18] Tepper JE, Gunderson LL, Orlov E, et al. Complications of intraoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1984, 10:1831-1839.
- [19] Barney BM, Petersen IA, Dowdy SC, et al. Intraoperative Electron Beam Radiotherapy (IOERT) in the management of locally advanced or recurrent cervical cancer. *Radiat Oncol*, 2013, 8:80.
- [20] Gérard JP, Dargent D, Raudrant D, et al. Role of peroperative radiotherapy in the treatment of uterine cancers. Preliminary experience in Lyon. *Bull Cancer Radiother*, 1994, 81:186-195.
- [21] Martínez-Monge R, Jurado M, Aristu JJ, et al. Intraoperative electron beam radiotherapy during radical surgery for locally advanced and recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2001, 82: 538-543.
- [22] 周美玲,李明众,刘孜. II b 期宫颈癌术中放疗 94 例. 第四军医大学学报, 2005, 26: 745-746.

(收稿日期:2013-06-20)

(本文编辑:姚红萍)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·


## 《中华妇产科杂志》官方网站已于 2012 年 1 月 1 日正式开通

《中华妇产科杂志》官方网站(<http://www.zhfczz.org.cn>)已于 2012 年 1 月 1 日正式开通。

《中华妇产科杂志》官方网站是《中华妇产科杂志》期刊建设的重要组成部分,是本刊面向妇产科专家、读者、作者的重要窗口,是我们与大家进行交流和沟通的重要渠道与平台。《中华妇产科杂志》官方网站的主要版块有:最新发表、最新资讯、论文下载、指南与规范、专家论坛、编读互动、病例讨论、继续教育等。“最新发表”版块将与纸版期刊同时发布本刊最新发表的学术类文章;“论文下载”收录了本刊 2005 年至今已发表的所有文章,同时网站提供的检索功能也方便了妇产科同仁查阅相关文献;“指南与规范”版块汇集了历年来在《中华妇产科杂志》刊登的指南、规范类指导

性文章;“编读互动”将发布编辑部规范类公告、会议资讯和通知等;同时我们还提供了“最新资讯”、“病例讨论”等版块作为妇产科同仁们互动的平台;网站还集成了远程稿件处理系统的功能,审稿专家、作者可直接登录点击进入,进行审稿、投稿、稿件查询等。您在网站上还可以了解到本刊编委会及编辑部组成情况和联系方式等重要信息。总之,随着网站的不断更新和升级,我们将更加完善本刊学术和服务性功能。

我们热忱欢迎您登录《中华妇产科杂志》官方网站,并对网站建设献计献策,也期待着您通过网站对我们的工作提出意见和建议。

作者: 吴小华, 张丹丹  
作者单位: 复旦大学附属肿瘤医院妇瘤科, 上海, 200032  
刊名: 中华妇产科杂志   
英文刊名: Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology  
年, 卷(期): 2013, 48(9)

## 参考文献(22条)

1. Jemal A; Bray F; Center MM Global cancer statistics 2011
2. Chen Y; Xu H; Li Y The outcome of laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy for cervical cancer: a prospective analysis of 295 patients [外文期刊] 2008(10)
3. Eifel PJ; Winter K; Morris M 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 2004
4. Small W Jr; Winter K; Levenback C Extended-field irradiation and intracavitary brachytherapy combined with cisplatin chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic or high common iliac lymph nodes: results of ARM 1 of RTOG 0116 2007
5. Krengli M; Calvo FA; Sedlmayer F Clinical and technical characteristics of intraoperative radiotherapy: analysis of the ISORT-Europe database 2013
6. Palta JR; Biggs PJ; Hazle JD Intraoperative electron beam radiation therapy: technique, dosimetry, and dose specification: report of task force 48 of the Radiation Therapy Committee, American Association of Physicists in Medicine 1995
7. Dosoretz De; Tepper JE; Shim DS Intraoperative electronbeam irradiation in gynecologic malignant disease 1984
8. Garton GR; Gunderson LL; Webb MJ Intraoperative radiation therapy in gynecologic cancer: the Mayo Clinic experience 1993
9. Garton GR; Gunderson LL; Webb MJ Intraoperative radiation therapy in gynecologic cancer: update of the experience at a single institution 1997
10. Gunderson LL Rationale for and results of intraoperative radiation therapy 1994
11. Haddock MG; Martinez-Monge R; Petersen IA Locally advanced primary and recurrent gynecologic malignancies. EBRT with or without IOERT or HDR-IORT 1999
12. Ijaz T; Eifel PJ; Burke T Radiation therapy of pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical carcinoma 1998
13. Shingleton HM; Soong SJ; Gelder MS Clinical and histopathologic factors predicting recurrence and survival after pelvic exenteration for cancer of the cervix 1989
14. Webb MJ; Symmonds RE Site of recurrence of cervical cancer after radical hysterectomy 1980(7 Pt 1)
15. Mahé MA; Gérard JP; Dubois JB Intraoperative radiation therapy in recurrent carcinoma of the uterine cervix: report of the French intraoperative group on 70 patients 1996
16. del Carmen MG; McIntyre JF; Goodman A The role of intraoperative radiation therapy (IORT) in the treatment of locally advanced gynecologic malignancies 2000
17. Gemignani ML; Alektiar KM; Leitao M Radical surgical resection and high-dose intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) in patients with recurrent gynecologic cancers 2001
18. Tepper JE; Gunderson LL; Orlow E Complications of intraoperative radiation therapy 1984
19. Barney BM; Petersen IA; Dowdy SC Intraoperative Electron Beam Radiotherapy (IOERT) in the management of locally advanced or recurrent cervical cancer 2013
20. Gérard JP; Dargent D; Raudrant D Role of peroperative radiotherapy in the treatment of uterine cancers. Preliminary experience in Lyon 1994

21. [Martínez-Monge R;Jurado M;Aristu JJ Intraoperative electron beam radiotherapy during radical surgery for locally advanced and recurrent cervical cancer 2001](#)
22. [周美玲;李明众;刘孜 II b期宫颈癌术中放疗94例\[期刊论文\]-第四军医大学学报 2005\(8\)](#)

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zhfck201309021.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhfck201309021.aspx)