维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2007)02-0182-04

宫颈癌术前介入化疗的临床研究

王 辉,唐良茜,张新华

(重庆医科大学附属第一医院妇产科,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨宫颈癌术前介入化疗的临床效果、病理改变。方法:对 21 例宫颈癌患者术前经股动脉插管介入化疗,化疗方案为博莱霉素 45mg、顺铂或艾克博康 80mg/m²。结果:21 例宫颈癌中 7 例Ⅰ期、14 例Ⅱ期经 1~2 次术前介入化疗,所有患者最后均成功施行宫颈癌根治术;术后标本均送病检,切片中可见大量淋巴细胞浸润及坏死组织。结论:宫颈癌术前介入化疗可缩小宫颈局部癌灶的大小,减少病灶的出血,使患者能够进行彻底的手术根治。

【关键词】宫颈癌;介入化疗;临床效果;病理改变

【中国图书分类法分类号】R737.33 【文献标识码】B 【收稿日期】2006-09-26

Clinical research on preoperative interventional chemotherapy for uterine cervical cancer

WANG Hui, et al

(*Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To discuss the clinical effect of preoperative interventional chemotherapy and pathological changes in uterine cervical cancer. *Methods*: preoperative interventional chemotherapy by femoral intubatton were done in 21 patients with uterine cervical cancer. The project of chemotherapy was bleomycin 45mg and cisplatin or oxaliplatin 80mg/m². *Rusults*: 21 cases of uterine cervical cancer including 7 cases of Ⅰ stage and 14 cases of Ⅱ stage received one or two times of preoperative interventional chemotherapy. All of the patients successfully completed cervical cancer radical therapy. All of the specimens were sent for pathological examination. A lot of lymphocyte cells infiltration and necrosis were found in the cancer tissues. *Conclusion*: preoperative interventional chemotherapy for uterine cervical cancer proves to reduce the local cancer size as well as decrease the bleeding of cancer. The patients can receive cervical cancer radical therapy after the interventional chemotherapy.

【Key words】Uterine cervical cancer; Interventional chemotherapy; Clinical effect; Pathological changes

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤,随着宫颈癌细胞学检查的普及,其早期诊断改善了患者的预后,宫颈癌的治疗传统上是以手术和放疗为主,化疗为辅,近年来,由于放射介入治疗学的发展,使动脉插管介入化疗运用到宫颈癌的术前辅助化疗中。本文总结了我院自 2004 年 12 月至 2005 年 12 月行术前动脉插管介入化疗的病例,并对其疗效进行探讨。

1 资料与方法

1.1 临床资料

我院 2004 年 12 月~2005 年 12 月对 21 例宫颈癌患者行术前动脉插管介入化疗,患者年龄 26~48 岁,平均 38.2 岁,其中Ⅰb 期 7 例;Ⅱ期 14 例(Ⅱa 期 9 例、Ⅱb 期 5 例),所有患者均为巨块型宫颈癌,其宫颈局部癌灶直径大于 4cm,化疗前均经宫颈活检病理证实为宫颈癌,组织学分类为鳞癌者 19 例,腺鳞癌 2 例。

1.2 方法

取右侧股动脉穿刺以 Seldinger's 技术完成股动脉插管,将 4.0F 的 Cobra 导管超选择插至左侧子宫动脉,并经 DSA 影像学表现明确显示子宫动脉及其分支,用抗癌药物进行动脉灌注化疗,用药方案为 BP 方案:博莱霉素(总量 45mg)、顺铂或艾克博康 80mg/m²,博莱霉素和顺铂用生理盐水稀释,艾克博康用 5%GS 稀释,液体总量 200ml,采用微量泵缓慢灌注,灌注时间为 2h。15 例行 1 次插管介入化疗,6 例经 2 次插管介入化疗,间隔时间为第 1 次介入化疗后 3 周进行。

1.3 疗效评价

采用 B 超监测患者化疗前后宫颈肿瘤的大小,测量肿瘤

作者介绍:王 辉(1977-),女,主治医师,硕士,主要研究方向:妇科肿瘤。

维普资讯 http://www.cqvip.com

病灶的最大直径和垂直径线。疗效评定参照 WHO 实体瘤疗效判定标准[5]：(1)完全缓解(CR)：病灶完全消失并至少维持 4 周以上。(2)部分缓解(PR)：病灶的最大径及其最大垂直径（两径）的乘积减少 50%以上，并维持 4 周以上，无新的病灶出现。(3)无变化(SD)：病灶的两径乘积缩小 50%以下或增大 25%以下，无新的病变出现。(4)肿瘤进展(PD)：肿瘤病灶的两径乘积增大 25%以上，或出现新的病灶。(5) 有效率：[(CR+PR)/(CR+PR+ SD +PD)] × 100%。

治疗前后用阴道镜观察宫颈癌灶的大体形态变化。

2 结 果

2.1 DSA 影像学特征：子宫动脉增粗、扭曲，毛细血管网丰富，部分形成造影剂浓染，见图 1。

2.2 阴道流血情况

15 例患者行 1 次插管介入化疗，6 例经 2 次插管介入化疗，化疗前患者均有不同程度的阴道流血，化疗后 2~3 天内阴道流血明显减少，7 天内阴道流血全部停止。

2.3 局部癌灶消退情况

21 例行术前化疗的宫颈癌患者中，19 例患者介入化疗后宫颈局部病灶有不同程度的缩小，其总有效率为 90.48%，其疗效评价见表 1。阴道镜图片显示其中 1 例患者介入治疗前后宫颈癌灶变化情况，见图 2 及图 3。

2.4 化疗后手术及随访情况

对介入化疗有效的 19 例患者，在化疗后 3 周行宫颈癌根治术，即广泛性子宫切除术加盆腔淋巴结清扫术，对于 40 岁以下的患者均保留一侧或双侧卵巢，术中同时行卵巢移位术，将卵巢移位至腹腔内髂前上棘上方 3~5cm，其中 5 例同时行阴道延长术。另有 2 例（为 Ⅰb 期和 Ⅱa 期各 1 例）经介入化疗后，宫颈局部病灶缩小不明显，加行术前放疗，

表 1 宫颈癌介入化疗后疗效观察结果

肿瘤分期	例数(n)	CR	PR	SD	PD	有效率(%)
Ⅰb	7	2	4	1	0	85.71
Ⅱa~Ⅱb	14	3	10	1	0	92.88
合计	21	5	14	2	0	90.48

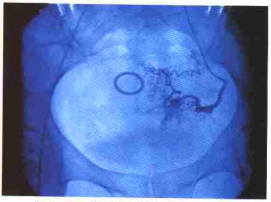


图 1 DSA 显示左侧子宫动脉及其分支



图 2 宫颈癌介入治疗前阴道镜图片



图 3 宫颈癌介入治疗后 20 天阴道镜图片

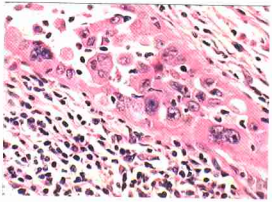


图 4 宫颈癌介入治疗后可见大量淋巴细胞浸润(HE × 400)

维普资讯 http://www.cqvip.com

然后再行宫颈癌根治手术。所有患者术后标本均送病理学检查，阴道及宫旁切缘均无肿瘤浸润，宫颈癌组织切片中可见癌灶周围及癌灶间质内有大量淋巴细胞浸润及坏死组织，见图 4 及图 5。其中 1 例患者术后病检由宫颈浸润癌逆转为原位癌，1 例患者由低分化鳞癌逆转为中分化鳞癌。所有患者全部行系统的盆腔淋巴结清扫术，术后病检结果除 1 例患者的右闭孔淋巴结有转移以外，其余患者的盆腔淋巴结均为阴性，该例患者术后辅以放疗，加行盆腔外照射。21 例宫颈癌患者中，其盆腔淋巴转移率

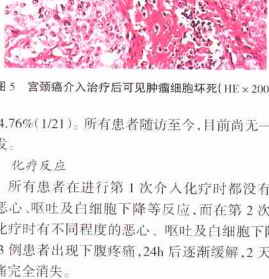


图 5 宫颈癌介入治疗后可见肿瘤细胞坏死(HE×200)

为 4.76%(1/21)。所有患者随访至今，目前尚无一例复发。

2.5 化疗反应

所有患者在进行第 1 次介入化疗时都没有出现恶心、呕吐及白细胞下降等反应，而在第 2 次介入化疗时有不同程度的恶心、呕吐及白细胞下降，有 3 例患者出现下腹疼痛，24h 后逐渐缓解，2 天后腹痛完全消失。

3 讨 论

宫颈癌是妇科最常见的恶性肿瘤，治疗方法传统上是以手术和放疗为主，化疗为辅。传统的治疗模式对早期宫颈癌可获得较好的疗效，而对于巨块型和中晚期宫颈癌的治疗效果并不理想，长期存活率小于 40%，复发者的存活率更低，不超过 30%，其主要原因是远处转移和局部复发，为改善患者的预后，将新辅助化疗运用到宫颈癌的治疗中。宫颈癌的新辅助化疗是指患者在手术或放疗前行先期化疗，对于巨块型和局部有转移的中晚期宫颈癌患者，能缩小肿瘤体积和转移范围，可以治疗宫颈癌患者术前已经存在的微小转移和亚临床转移灶，降低肿瘤的临床分期，从而使原来无法手术的患者有可能进行广泛性子宫切除术[2]。目前常用的新辅助化疗的方案是以铂类为基础的联合方案，用药途径可以采用静脉给药或动脉插管介入化疗。静脉化疗是一种全身化疗，在用药过程中患者可能出现一定的毒副反应，但因其给药方法简便，治疗费用相对低廉，在临床上的运用较多。文献报道该方法对宫颈癌化疗的有效率为 80%左右[3]，其治疗效果是肯定的。

近年来，随着新型有效的化疗药物的出现，宫颈癌术前新辅助化疗在临床上应用的有效性，以及放射介入治疗学的发展，将动脉插管介入化疗运用到宫颈癌的术前治疗中，尤其是在巨块型和中晚期宫颈癌中的应用具有特别重要的临床价值。介入化疗是将动脉插管给药这种新型有效的给药途径与有效的化疗药物相结合，可以有效提高宫颈癌灶局部化疗药物的浓度，从而增强化疗药物的治疗效果。目前临床上将这种新型的治疗方法用于宫颈癌患者的术前治疗，已取得了显著的疗效，改善了患者的预后。宫颈癌介入化疗的优势在于缩小宫颈癌原发病灶的同时，最大限度的减少化疗的副反应，具有全身不良反应轻的特点，而且具有微创性和可重复性，并且可以杀灭术前已经存在的病灶周围的微小转移灶和亚临床病灶，使一些原来无法进行手术切除的患者获得手术机会[4]。特别是对于一些临床分期较晚的年轻宫颈癌患者不必行术前放疗，而在接受动脉插管介入化疗后，就可以直接进行手术治疗，对于手术中可以保留卵巢的患者，避免了卵巢受到放疗的损害，从而使卵巢的功能得以延续，改善了患者的生活质量。国内外大多数学者认为，Ⅱa 期以前的宫颈癌多采取手术治疗，对于Ⅱb 期以后的宫颈癌患者多采取放射治疗，而宫颈癌术前介入化疗的应用扩大了宫颈癌的手术适应范围。本组资料中，有 5 例Ⅱb 期的患者经介入化疗后宫颈局部病灶缩小，宫旁组织变软，全部获得了手术机会，Ⅱb 期宫颈癌患者经术前介入化疗后可以选择性的作为手术适应症。因此，宫颈癌介入化疗拓展了宫颈癌的治疗手段，为临床分期较晚的宫颈癌患者的治疗带来了新的希望。

随着宫颈癌细胞学检查的普及，其早期诊断虽然改善了患者的预后，但部分患者在发现病变时，局部癌灶已经较大，临床上宫颈癌灶直径大于 4cm

维普资讯 http://www.cqvip.com

者,称为巨块型宫颈癌。对于这类宫颈癌患者多数有不规则阴道出血，且发生肿瘤转移的机率高,容易较早并发盆腔淋巴结转移,直接手术切除有一定困难或手术切除的可能性较小,用常规手段难以治愈或治疗后很快复发。近年来,逐渐将介入性化疗运用到巨块型宫颈癌的治疗中,采用导管经股动脉穿刺直接将药物运送到供应子宫、附件等盆腔脏器的血管,其血管选择可以是髂内动脉或者将导管超选择的直接插至子宫动脉。本组研究中,所有宫颈癌患者都是经股动脉插管将化疗药物直接灌注到子宫动脉,这种方法与静脉化疗相比,可以直接将药物运送到营养肿瘤的血管,提高肿瘤局部药物浓度，在缩小癌灶的同时可以控制局部病灶的出血。陈春林等[5]对动静脉灌注化疗宫颈癌组织药物浓度进行了比较,在研究中发现动脉灌注化疗时宫颈癌组织铂离子浓度高于静脉化疗的浓度。动脉灌注化疗后,癌组织内铂浓度最高点在注药后即刻,而静脉化疗则在注药后 10min,且前者的血药浓度为后者的 2.1 倍。文献报告[6]细胞周期非特异性抗癌药物如:铂类药物,其抗癌效价随癌组织内抗癌药物浓度的升高而呈几何倍数升高,若癌组织内抗癌药物浓度升高一倍,其抗癌效价将增加 10~100 倍,且介入疗法进入癌组织内的药物大部分以药物原型形式存在,尚未与血浆蛋白结合,未经体内代谢,因而具有更高的抗癌效价。本组资料 21 例宫颈癌患者经过动脉插管介入性化疗后,所有患者的阴道流血在治疗后都得以控制,19 例患者宫颈癌灶有不同程度的缩小,治疗有效率为 90.48%,其中仅有 2 例效果不明显,加行术前放疗,全部患者都获得了手术机会,目前无一例复发。

巨块型宫颈癌因局部病灶体积较大,即使对于临床分期较早的这类宫颈癌，也可能较早发生淋巴、血行及远处的转移。国外学者研究发现:宫颈癌局部癌灶的大小与其外周血行及骨髓的转移呈现明显的相关性[7]。文献报道,术前介入化疗可以降低宫颈癌的分期,并且可以降低宫颈癌的细胞学分级[4],同时杀灭癌灶周围的微小转移灶,减少术后淋巴转移的阳性率。本组资料中,介入治疗后宫颈癌组织出现病理学上的变化，主要以癌细胞坏死为主，而且在癌组织周围出现淋巴细胞的增生和浸润。有 2 例患者经介入化疗后,降低了肿瘤的分期分级,与文献报道基本一致。21 例宫颈癌患者中,淋巴转移率为 4.76%，文献报道的Ⅱb 期宫颈癌的盆腔淋巴转移率为 18.6%[8],一般而言,宫颈癌灶体积的增大会使淋巴转移的机会增加，肿瘤复发率增高,患者的生存率降低,因为随着肿瘤体积的增大,癌细胞容易侵入深层间质,癌栓可通过淋巴管侵入区域性淋巴结进一步转移至远处淋巴结。有无盆腔淋巴结转移是影响宫颈癌治疗效果的重要因素之一,多数学者认为宫颈癌最重要的预后因素是较多部位的淋巴结转移[9]。本组资料的宫颈癌均为巨块型宫颈癌，其淋巴转移率低于文献报道的原因,可能与术前化疗有关。因此,为了提高巨块型宫颈癌的手术效果,降低术后转移和复发率,动脉插管介入化疗可以作为巨块型宫颈癌术前辅助性化疗的一种重要手段,对于这部分患者术前是否需要常规进行动脉插管介入化疗还有待进一步探索和研究。

宫颈癌介入化疗的方式可以单纯动脉灌注化疗,或行动脉灌注加栓塞治疗,单次介入治疗同其他疗法一样,介入治疗后肿瘤的缩小是有一定的时间规律的,因此,疗效具有一定的时间限制性。一般单纯灌注化疗肿瘤缩小维持 3 周左右,灌注加栓塞疗效则维持 4 周左右,如不继续治疗肿瘤将继续生长,且生长速度较快。故介入治疗后第 2 次治疗选择的时机应为:单纯灌注者在第 1 次治疗后 3 周左右,灌注加栓塞者为第 1 次治疗后 4 周左右,此时是选择手术或其他治疗的最佳时机。对于部分病变程度较重的患者使用单纯灌注者可以在 3 周后重复给药,以进一步提高疗效。本组 21 例患者中,15 例介入化疗 1 次,6 例在首次治疗 3 周后经 2 次插管重复给药,有 2 例对化疗不敏感者加行术前放疗后,全部患者都采用手术治疗。通过介入治疗在宫颈癌应用中的疗效观察,这种方法对大多数患者是确实有效的,但也有少数患者经介入治疗后效果不明显,因此对每次介入治疗后的患者都应仔细进行疗效评价,对于少数化疗不敏感者要及时加用其他治疗方式以改善患者的治疗效果,提高患者的生存率。

参 考 文 献

[1] 汤钊猷.现代肿瘤学[M].第 2 版.上海:上海医科大学出版社,2000.611-612.

[2] 曹泽毅.子宫颈癌治疗的变迁和思考[J].中华妇产科杂志,2004;39(3):212-215.

[3] 程晓东,吕卫国,叶 枫.局部晚期子宫颈癌新辅助化疗价值的

(下转第 204 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

的任务就非常艰巨，既要一边推药又要观察，思想一定要高度集中，同时随时都要做好抢救的准备。

在造影室工作的几年里，通过不断地努力，不断总结经验吸取教训，不断增设造影室的一些抢救设备和器材，不断完善造影室的抢救制度，除了处理造影室的病人外，我们的门诊病人有 3 例在就诊过程中出现晕倒被我们及时发现及时处理后好转。因此，提高警惕认真观察，做好造影室的各项准备工作相对地能降低由于造影引起过敏反应的风险。

参 考 文 献

[1] 林 媛.眼底荧光血管造影不良反应 44 例临床分析[J].中国煤炭工业医学杂志，2005；8(12)：13-19.

[2] 张效房.眼外伤学[M].郑州：河南医科大学出版社，1997.149-150.

[3] 张爱斌，胡 军.眼底荧光血管造影术的护理体会[J].实用医技杂志，2005；12(11)：3035-3036.

[4] 樊存德，姚和平.自制 10%荧光素钠眼底荧光血管造影 2431 例临床分析[J].中华眼底病，1990；6(1)：56-57.

[5] 唐华荣.2 次眼底荧光造影致过敏反应 1 例[J].实用护理杂志，1997；13(3)：147-148.

[6] 朱庆尧，余岐山.眼底荧光造影患者血压和脉搏的变化[J].中华眼底病杂志，1997；13(2)：113-114.

[7] 黄 英，咚自力.静注荧光素钠的不良反应及预防[J].护士进修杂志，1999；14(5)：59-60.

[8] 梁树今，廖菊生，高育英，等.眼底荧光血管造影释义[M].石家庄：河北人民出版社，1980.8-10.

(上接第 162 页)

[8] 唐子勇，阿拉塔，朱 宁，等.血液透析患者氧化应激水平及其相关因素分析[J].临床内科杂志，2004；21(4)：252-254.

[9] 陈 瑗，周 玫.自由基医学[M].北京：人民军医出版社，1991.64-66.

[10] Hou FF，OwenWF Jr.Beta 2-microglobulin amyloidosis：role of monocytes/macrophages[J].Curr Opin Nephrol Hypertens，2002；11(4)：417-421.

[11] 余月明，侯凡凡，张 训，等.慢性肾衰竭患者同型半胱氨酸血症氧化应激和微炎症反应间的关系及其在动脉粥样硬化中的作用[J]. 中华内科杂志，2004；43(4)：292.

[12] Yukawa S，Mune M，Otani H.Vitamin E disturbances in chronic renal failure[J].Nippon Rinsho，1999；57(10)：2366-2370.

[13] Maggi E，Bellazzi R，Gazo A，et al.Autoantibodies against oxidatively-modified LDL in uremic patients undergoing dialysis [J]. Kidney Int，1994；46(3)：869-876.

[14] Maggi E，Bellazzi R，Falaschi F，et al.Enhanced LDL oxidation in uremic patients：an additional mechanism for accelerated atherosclerosis[J].Kidney Int，1994；45(3)：876-883.

[15] Azzi A，Boscobonik D，Hensey C.The protein kinase C family [J]. Eur J Biochem，1992；208(3)：547-557.

[16] Witko-Sarsat V，Friedlander M，Nguyen Khoa T，et al.Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure[J].J Immunol，1998；161(5)：2524-2532.

[17] Yoshikawa T，Yoshida N.Vitamin E and leukocyte-endothelial cell interactions[J].Antioxid Redox Signal，2000；2(4)：821-825.

(上接第 185 页)

评价[J].中华妇产科杂志，2006；41(2)：95-98.

[4] 陈春林，刘 萍，主编.妇产科放射介入治疗学[M].北京：人民卫生出版社，2003.267-269.

[5] 陈春林，谭道彩，梁立治.动静脉灌注化疗宫颈癌组织药物浓度的比较[J].中华妇产科杂志，1995；30(5)：298-300.

[6] 张志义，孙 燕，主编.恶性肿瘤化学治疗学[M].第一版.上海：上海科学技术出版社，1984.48-60.

[7] Scheungraber C，Muller B，Kohler C，et al.Detection of disseminated tumor cells in patients with cervical cancer[J].J Cancer Res Clin Oncol，2002；128：329-335.

[8] Fuller AF Jr，Elliott N，Kosloff C，et al.Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA carcinoma of the cervix [J]. Gynecol Oncol，1989；33：34-39.

[9] 曹泽毅，主编.中华妇产科学[M].第 2 版.北京：人民卫生出版社，2005.2060-2161.

(上接第 194 页)

comparison of cooled radiofrequency versus standard radiofrequency energy for ablation of typical atrial flutter[J].PACE，2002；25：1172-1178.

[6] Soejima K，Delacretaz E，Suzuki M，et al.Saline-cooled versus standard radiofrequency catheter ablation for infarct-related ventricular tachycardias[J].Circulation，2001；103：1858-1862.

[7] Calkins H，Epstein A，Packer D，et al.Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease using cooled radiofreqnency energy[J].J Am coll Cardiol，2000；35：1905-1914.

[8] Chauvin M，Marcelin L，Verdun A，et al.Anatomopathologic observations of the right atrium isthmus，the target of radiofrequency ablation in common atrial flutter[Abstract].PACE，1998；21(Pt Ⅱ)：172.

[9] Goyal R，Mukhopadhyay PS，Syed ZA，et al.Effect of isoproterenol on QRS complex morphology during ventricular pacing：implications for pace mapping[J].J Electrocardiol，1988；31：133-136.