

## · 介入放射学 ·

## 基于介入治疗的两种新辅助化疗方案在局部晚期宫颈癌疗效的比较

兰为顺, 胡道予, 杨文忠, 朴明哲

**【摘要】 目的:**比较基于介入治疗的两种新辅助化疗方法对局部晚期宫颈癌的近期及病理疗效。**方法:**2009 年 8 月—2011 年 10 月进行新辅助化疗的局部晚期宫颈癌患者 32 例,根据不同的治疗方案分成两组,A 组 18 例,单纯行双侧子宫动脉化疗栓塞术,术中用药为顺铂、丝裂霉素、5-氟尿嘧啶。B 组 14 例,用艾素全身静脉化疗联合双侧子宫动脉化疗栓塞,术中只用顺铂行化疗栓塞。**结果:**A 组患者经新辅助化疗后总有效率为 94% (17/18),B 组为 93% (13/14),两组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。A 组经新辅助化疗后可手术率为 83% (15/18),B 组为 85% (12/14),两组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者新辅助化疗后手术时间、出血量和并发症发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。Ⅱb 期患者经新辅助化疗后手术者,术后病理检查发现盆腔淋巴结转移率两组差异无统计学意义( $P>0.05$ ),而宫旁浸润率两组比较 B 组发生率低于 A 组( $P<0.05$ )。**结论:**两种途径的新辅助化疗有效率和手术难度相当,艾素联合子宫动脉介入化疗栓塞对改善宫旁浸润效果更好。

**【关键词】** 宫颈肿瘤; 放化疗, 辅助; 疗效比较研究; 放射学, 介入性

**【中图分类号】** R737.33; R814.47; R445.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2013)06-0678-04

**Comparison of two kinds of interventional neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer** LAN Wei-shun, HU Dao-yu, YANG Wen-zhong. Department of Radiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430060, P. R. China

**【Abstract】 Objective:** To compare the recent and pathological effects of two kinds of neoadjuvant chemotherapy (NACT) in locally advanced cervical cancer. **Methods:** Thirty-two cases of locally advanced cervical cancer were divided into two groups according to the different treatment options. Group A (18 cases) were treated with bilateral uterine artery chemoembolization alone using cisplatin, mitomycin C, 5-fluorouracil. Group B (14 cases) were treated with systemic intravenous chemotherapy using docetaxel combined with bilateral uterine artery chemoembolization using cisplatin only. **Results:** the total effective rate after NACT of group A and group B was 94% (17/18) and 93% (13/14), respectively ( $P>0.05$ ), without significant differences. The surgical resectable rate after NACT of group A and group B was 83% (15/18) and 85% (12/14), respectively, without significant differences. There were no significant differences in operation time, blood loss and side-effects between these two groups ( $P>0.05$ ). There were no significant differences in lymph node metastasis rate between these two groups ( $P>0.05$ ). Occurrence of parametrial infiltration after NACT in group B (8.3%) was significantly lower than that of group A (26.7%,  $P<0.05$ ). **Conclusion:** The effective rate, resectable rate and surgical difficulties are similar between the two kinds of NACT for locally advanced cervical cancer. Venous combined with arterial NACT show better effect on parametrial infiltration.

**【Key words】** Uterine cervical neoplasms; Chemoradiotherapy, adjuvant; Comparative effectiveness research; Radiology, interventional

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤,也是导致妇女死亡的主要原因之一,其早期治疗以手术为主,中晚期治疗则以放疗为主。尽管手术技巧不断提高,放疗技术不断改进,但治疗后仍有较高的复发率,50%在 1 年内复发,75%~80%在 2 年内复发<sup>[1]</sup>,这与手术和放疗均为局部治疗手段难以消灭潜在的亚临床病灶和微转移灶有关。随着化疗药物的研究进展,化疗已逐步成

为宫颈癌综合治疗中的一个重要组成部分,特别是术前新辅助介入化疗,其在宫颈癌治疗中逐渐受到重视。术前新辅助化疗可使巨块型肿瘤缩小,降低肿瘤的临床分期,使原来不能手术的患者获得手术机会,可提高生存率,改善预后<sup>[2-4]</sup>。本研究旨在比较基于介入治疗的两种新辅助化疗方法对局部晚期宫颈癌的近期及病理疗效。我院自 2009 年 8 月—2011 年 10 月完成 32 例宫颈癌子宫动脉介入化疗栓塞治疗,取得了一定的疗效,现报道如下。

**作者单位:** 430060 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科(兰为顺、胡道予); 430070 武汉,湖北省妇幼保健院放射科(兰为顺、杨文忠); 朝鲜平壤医科大学附属医院(朴明哲)

**作者简介:** 兰为顺(1973—),男,湖北仙桃人,副主任医师,博士研究生,主要从事儿科及妇产科方面的影像诊断及介入治疗工作。

**通讯作者:** 胡道予, E-mail: dyhu@tjh. tjmu. edu. cn

## 材料与方法

### 1. 一般资料

对我院 2009 年 8 月—2011 年 10 月经病理证实的 32 例宫颈癌患者分别行子宫动脉化疗栓塞术, 年龄 29~61 岁, 平均 49 岁。其中鳞癌 29 例, 腺癌 3 例, 按照 FIGO 临床分期 I b2 期 2 例、II b 期 28 例、III b 期 2 例。按照不同的化疗方案分成两组, A 组 18 例, 仅行双侧子宫动脉化疗栓塞术, 术中用化疗药为顺铂 ( $80 \text{ mg/m}^2$ )、丝裂霉素 ( $10 \text{ mg/m}^2$ ) 和 5-氟尿嘧啶 ( $750 \text{ mg/m}^2$ )。B 组 14 例, 在行双侧子宫动脉化疗栓塞术的前一天, 用艾素 ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) 行全身静脉化疗。而在介入治疗术中仅用顺铂 ( $80 \text{ mg/m}^2$ ) 一种化疗药。A 组年龄 29~61 岁, 平均 49 岁。其中鳞癌 16 例, 腺癌 2 例, 按照 FIGO 临床分期 I b 2 期 12 例、II b 期 165 例、III b 期 1 例。B 组年龄 31~59 岁, 平均 47 岁。其中鳞癌 13 例, 腺癌 1 例, 按照 FIGO 临床分期 I b 2 期 1 例、II b 期 12 例、III b 期 1 例。主要临床症状有不规则阴道出血 29 例(接触性出血 9 例), 下腹痛、腹胀 7 例, 阴道分泌物增多 13 例, 阴道分泌物异味 2 例, 体检发现(无明显症状)1 例。术前常规检查均未发现心、肝、肾功能障碍及凝血障碍。两组患者年龄、病理类型、临床分期、临床症状等一般资料比较, 两者无统计学差异。

### 2. 治疗方法

双侧子宫动脉化疗栓塞术: 常规双侧腹股沟区消毒铺巾, 采用 Seldinger 技术行右侧股动脉穿刺成功后, 置入 5F 动脉导管鞘, 利用 5F Robert 子宫动脉导管行双侧子宫动脉超选择性插管, 通常先置导管于左侧子宫动脉, 将化疗药物用生理盐水稀释并分成 6 等份(A 组方案为水溶性顺铂  $80 \text{ mg/m}^2$ 、丝裂霉素  $10 \text{ mg/m}^2$ 、5-氟尿嘧啶  $750 \text{ mg/m}^2$ ; B 组方案为水溶性顺铂  $80 \text{ mg/m}^2$ )。左侧子宫动脉插管成功并造影证实后, 经导管向左侧子宫动脉内灌注一部份化疗药, 然后用一部份的化疗药混入直径为  $700 \sim 1000 \mu\text{m}$  的明胶海绵颗粒栓塞左侧子宫动脉末梢。再用直径为  $2 \sim 3 \text{ mm}$  的新鲜明胶海绵颗粒栓塞左侧子宫动脉主干, 栓塞满意后将导管头退至左侧髂内动脉前干内(避开臀上动脉), 注入一部份化疗药。再次行左侧髂内动脉造影, 根据造影所见进一步超选择性插管于左侧阴部内动脉、膀胱动脉等髂内动脉前干的分支, 并用直径为  $2 \sim 3 \text{ mm}$  的新鲜明胶海绵颗粒栓塞这些分支。左侧治疗完毕将导管退至右侧髂内动脉内, 同法行右侧子宫动脉及髂内动脉前干的化疗栓塞术。术毕拔管, 右侧股动脉穿刺点用动脉止血器加压包扎 8 h。

### 3. 疗效评估

介入治疗近期疗效评价: 两组患者介入治疗后  $14 \sim 16 \text{ d}$  通过阴道 B 超、常规妇科及阴道镜检查观察肿瘤大小、形态、边缘及宫颈质地等情况。以肿瘤缩小、消退作为重要疗效指标, 参考 WHO 实体瘤近期疗效评判标准: 完全缓解(CR)指肉眼观肿瘤完全消失; 部分缓解(PR)指肿瘤缩小  $\geq 50\%$ ; 病情稳定(SD)指肿瘤缩小  $< 50\%$ ; 病情进展(PD)指肿瘤无缩小或有新病灶出现。CR 和 PR 为有效, SD 和 PD 为无效。分别就两组患者对新辅助化疗的有效率、可手术率进行统计。对于可手术者, 则分别对两组患者术中肿瘤病灶特征、出血量、手术时间以及术后病理检查结果包括盆腔淋巴结转移、宫旁浸润、淋巴血管区域浸润、阴道切缘受累等情况进行观察。对于术后病理检查提示存在上述高危因素者, 术后常规进行盆腔放疗。

### 4. 数据统计和处理

所有数据使用 SPSS 13.0 统计学软件包分析, 相关数据进行  $t$  检验和  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 1. 血管造影表现

DSA 血管造影表现(图 1)主要为: ①实质期明显肿瘤染色, 病变区域明确斑片或团块状染色; ②参与肿瘤供血动脉迂曲、增粗, 远端血管扭曲; ③部分可发现新生肿瘤血管, 多呈纤细密集状分布; ④部分可见肿瘤局部血管受压、移位或截断; ⑤静脉早显; ⑥介入治疗后出现对比剂滞留或子宫动脉闭塞性不显影。

### 2. 介入术后临床症状变化

两组中 29 例患者临床有阴道不规则流血症状, 化疗栓塞后 27 例完全缓解, 止血率达  $93.1\%$ ; 28 例术后出现恶心、呕吐等胃肠道反应, 持续时间为  $2 \sim 3 \text{ d}$ ; 11 例第  $2 \sim 4$  天出现暂时性肠麻痹, 9 例患者介入后  $2 \sim 5$  天存在下腹部坠胀, 14 例术后第  $1 \sim 4$  天出现发热, 以上症状经积极对症处理后均缓解。所有 32 例患者均未出现肝肾功能衰竭、神经系统损害等。

### 3. 两组患者化疗效果的比较

A 组患者经新辅助化疗后肿瘤获得 CR 2 例, PR 15 例, 总有效率为  $94\%$  ( $17/18$ ); B 组 CR 2 例, PR 11 例, 总有效率为  $93\%$  ( $13/14$ )。两组有效率比较无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。A 组新辅助化疗后手术率为  $83\%$  ( $15/18$ ), B 组化疗后手术率为  $85\%$  ( $12/14$ ), 化疗有效率、宫旁缓解率及手术率在两组间比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 4. 两组患者术中及术后病理情况的比较

所有患者术中观察肿瘤病灶不同程度缩小, 可见显著凝固性坏死(图 1h), 易于切除、剥离, 盆腔淋巴结

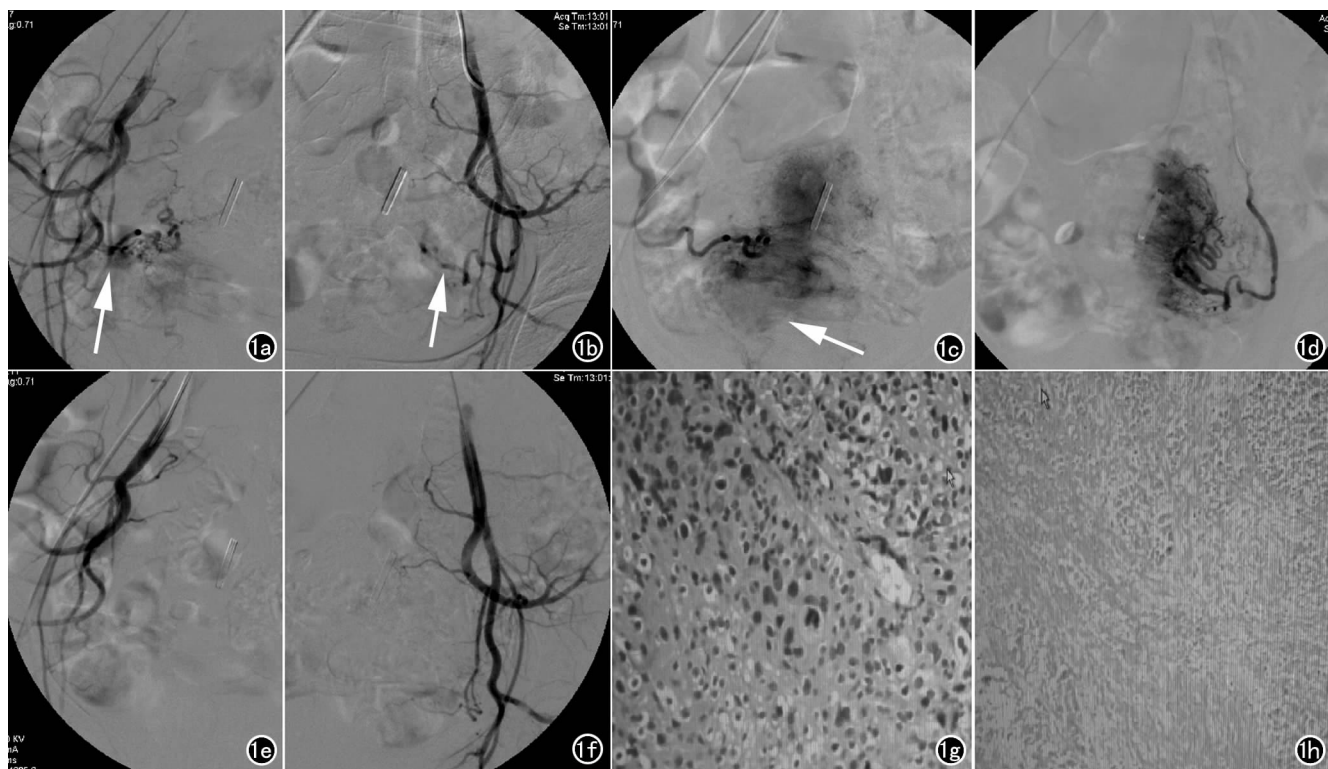


图1 女,47岁,宫颈鳞癌Ⅱb期。a) 栓塞前右侧髂内动脉造影; b) 左侧髂内动脉造影动脉分支增多,右侧为明显,双侧子宫动脉增粗迂曲(箭); c) 右侧子宫动脉造影; d) 左侧子宫动脉造影动脉增粗迂曲,以右侧为明显,子宫右下方肿瘤染色,并可见纤细、杂乱无章的肿瘤血管(箭); e) 栓塞后右侧髂内动脉造影; f) 栓塞后左侧髂内动脉造影示动脉闭塞未显影,肿瘤染色及肿瘤血管消失; g) 宫颈鳞癌细胞核大、深染,癌细胞呈巢状排列; h) 介入治疗后肿瘤组织呈凝固性坏死。

部分坏死、边界清楚,子宫动脉质硬,断端出血少,宫旁组织质地变软。A组患者的平均手术时间为 $(187 \pm 28)$  min,术中平均出血量 $(756 \pm 87)$  ml; B组平均手术时间为 $(192 \pm 36)$  min,术中平均出血量 $(735 \pm 98)$  ml。在手术时间和出血量上,两组差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。Ⅱb期患者经新辅助化疗后手术,术后病理检查发现淋巴结转移率A组为6.7% (1/15), B组为8.3% (1/12), 两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。病理检查发现宫旁仍有肿瘤浸润者A组为26.7% (4/15), B组为8.3% (1/12), B组宫旁浸润发生率低于A组,差异有统计学意义( $P = 0.03$ )。

## 讨 论

### 1. 宫颈癌介入化疗的理论基础

手术和放疗是宫颈癌的主要治疗手段,Ⅱa期之前的早期宫颈癌患者以手术治疗为主,Ⅱb期以上的中晚期患者多用放射治疗,部分Ⅱb患者放疗后再手术。对于宫颈癌Ⅱb期及以上分期患者,虽然手术及放疗技术有了很大改善,但5年生存率约在50%。近年来随着宫颈癌发病率上升,患者出现年轻化,放疗后卵巢功能破坏,阴道狭窄影响生活质量。为降低手术

难度和范围,提高癌症患者术后生活质量,近年来术前或者放疗前新辅助化疗成为大家研究的热点。研究表明<sup>[5-7]</sup>对巨块性及局部晚期的宫颈癌患者,在手术或放疗治疗前实行新辅助化疗可以使瘤块缩小,减少手术病理高危因素,提高可手术切除率,减少手术并发症,增加放疗敏感性,从而改善生存情况。

女性生殖器主要由双侧髂内动脉供血,肿瘤原发灶和大部分转移灶也集中在盆腔和盆腹膜后,这为盆腔介入治疗提供了理想的血管解剖学基础。从临床化疗效果上看,研究者认为绝大多数患者是可以从新辅助化疗中受益的。新辅助化疗可以缩小瘤体,有利于肿瘤完全切除;降低手术分期,使部分不能手术的患者获得手术机会;降低癌细胞活力,消灭微转移灶,减少术中播散和术后转移;消除亚临床病灶,减少复发的机会;术前化疗可客观评价肿瘤对化疗的反应,为术后化疗提供良好的依据。

### 2. 艾素全身化疗联合动脉介入化疗栓塞的理论依据及益处

艾素是紫杉类化合物抗肿瘤药,它的作用机制是加强微管蛋白聚合作用和抑制微管解聚作用,导致形成稳定的非功能性微管束,因而破坏肿瘤细胞的有丝分裂。它在细胞内浓度比紫杉醇高3倍,并在细胞内

滞留时间长。具有高蛋白结合率和低肾排泄率,因为它与铂类化合物协同使用可增加疗效,并且紫杉醇类化合物可以增加放疗的敏感性,因此,本研究使用艾素全身静脉化疗联合顺铂动脉介入化疗栓塞来对宫颈癌进行术前新辅助化疗,并与单纯介入化疗组进行对比以期提高疗效。本研究显示两种化疗方案在瘤块的缩小,化疗后可手术率,手术时间,术中出血量以及盆腔淋巴结转移发生率比较无统计学差异。而Ⅱb 期患者经新辅助化疗后手术,病理检查发现宫旁仍有肿瘤浸润者艾素联合介入组(B 组)显著低于单纯介入组(A 组),说明艾素与铂类化合物联合使用可以提高化疗的疗效,降低宫颈癌的宫旁浸润率。因此有望提高远期疗效。且艾素可以增强肿瘤对放疗的敏感性,因此,用艾素全身化疗后对晚期宫颈癌术后的放疗有增敏作用,远期疗效(3 年、5 年生存率)有望提高。这点还需要后期的进一步研究证实。

### 3. 新辅助化疗后手术时机的选择

宫颈癌术前新辅助化疗的作用主要是降低肿瘤的临床分期,使原来不能手术的肿瘤患者获得手术机会。本研究两组局部晚期宫颈癌患者术前行新辅助化疗,A 组新辅助化疗后手术率为 83%,B 组新辅助化疗后手术率为 85%,均取得了较高的可手术率,为大部分原来不能手术的患者获得了手术机会。术前化疗缓解恶性肿瘤的作用是短暂的,选择行动脉介入化疗的方式为局部给药,作用维持时间短,不能完全杀灭癌细胞。研究指出无论静脉全身化疗,还是动脉介入化疗,效果都是短暂的,应争取在最有利时机切除大部分残留的癌细胞,降低局部复发率。本院对宫颈癌患者新辅助化疗后 2~3 周进行复查,一旦宫旁增厚情况明显改善、临床分期降低则应尽快实施手术。王绍光等<sup>[8]</sup>在介入治疗对宫颈癌组织 Caspase-3 的影响的研究结果显示介入治疗前宫颈癌组织的 Caspase-3 的表达低于介入治疗后,介入治疗后第 7 天低于介入治疗后第

14 天,介入后第 21 天低于介入后第 14 天,但高于介入后第 7 天。说明介入化疗栓塞后第 14~21 天为手术的最佳时机,本院所有病例都是在介入治疗后第 2~3 周复查,手术率达到了较高水平,两组分别为 83%和 85%。且术后病理证实盆腔淋巴结转移率和宫旁浸润率较低也正说明了这一点。

### 4. 本研究的不足之处

本研究仅对两种新辅助化疗方案对宫颈癌的近期疗效进行了回顾性总结,非前瞻性,未能对远期疗效进行观察,且病例数较少。如何更准确把握新辅助化疗的适应证,如何能预测疗效,选择最适合的药物及剂量,如何防止延误最佳手术时机或放疗,有待于多中心、大样本的深入研究。

### 参考文献:

- [1] 米建锋,迟博,徐红. 局部晚期宫颈癌介入治疗的现状 & 进展[J]. 医学综述,2010,16(13):1977-1980.
- [2] 谢静,王少平. 子宫动脉灌注新辅助化疗治疗局部晚期宫颈癌的临床分析[J]. 内蒙古医学院学报,2012,34(2):128-132.
- [3] Chao YH, Kim DY, Kim JH, et al. Comparative study of neoadjuvant chemotherapy before radical hysterectomy and radical surgery alone in stage I b2-II a bulky cervical cancer[J]. J Gynecol Oncol, 2009, 20(1):22-27.
- [4] Kumar JV, Doval DC, Rao R, et al. A retrospective study of patients with locally advanced cancer of cervix treated with neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery[J]. Int J Gynecol Cancer, 2009, 19(3):417-422.
- [5] 朱军,罗剑钧,张雯,等. 术前介入治疗对早期宫颈癌近远期疗效的影响[J]. 介入放射性杂志,2010,19(1):28-31.
- [6] 周慷,李晓光,金征宇,等. 经双侧子宫动脉介入化疗对进展期宫颈癌的疗效观察[J]. 介入放射学杂志,2010,19(6):482-485.
- [7] 张建,胡兴,孙亚军,等. 子宫动脉化疗栓塞治疗宫颈癌 33 例临床分析[J]. 介入放射学杂志,2011,20(4):303-307.
- [8] 王绍光,丁爱萍. 介入治疗对宫颈癌组织 Caspase-3 的影响[J]. 中西医结合杂志,2011,21(12):844-846.

(收稿日期:2012-11-05 修回日期:2013-01-17)