

· 文献综述 ·

介入治疗在妇科恶性肿瘤中的应用

方志文 陈 芳 综述 王言奎^① 审校

(潍坊医学院附属潍坊市人民医院妇科 潍坊 261041)

中图分类号 R737.3

文献标识 :A

文章编号 :1009-6604(2006)08-0635-02

目前认为将介入治疗应用于妇科恶性肿瘤的目的有 5 个方面^[1-4] :①癌症手术前的新辅助化疗 ,目的是消灭癌灶周边的微小转移灶和亚临床灶 ,使手术切除更加彻底 ,同时可在肿瘤各级血管、淋巴管未被损伤之前给药 ,提高肿瘤局部化疗药物浓度 ,达到高效杀伤癌细胞作用 ;还可以缩小肿瘤病灶 ,降低手术并发症 ,或使失去手术机会的中晚期肿瘤患者获得手术机会 ,为后续治疗创造条件。②术后复发的姑息治疗 ,具有微创性、可重复性的优点。③对于某些妇科恶性肿瘤 ,如滋养叶细胞肿瘤 ,介入治疗还可作为根治性治疗手段。④针对妇科恶性肿瘤所致腔内动静脉瘘。⑤妇科恶性肿瘤所致出血及放疗并发出血的止血治疗。

动脉介入化疗是一个双重的化疗 ,既是动脉化疗也是全身化疗 ,也就是说以局部治疗为主 ,同时对全身亦有一定的治疗作用。动脉化疗的优势在于癌组织局部药物高浓度 ,盆腔动脉灌注化疗的药物浓度是全身化疗的 89 倍 ,一定范围内药物浓度加倍 ,杀伤肿瘤的能力增加 10~100 倍。介入化疗不但可提高局部化疗效果 ,而且可减少全身不良反应。如结合动脉栓塞 ,可使局部组织内保持较长时间的药物高浓度 ,克服了单纯灌注化疗药物在肿瘤组织内保留时间短、清除快、药物与肿瘤细胞不能充分接触的缺点 ,提高了疗效。

介入治疗根据不同的目的采用的术式不尽相同 ,总的来说有一次性的动脉灌注化疗/栓塞术、持续/间断性的灌注化疗术(动脉导管药盒植入)。靶血管的选择根据肿瘤的部位及侵犯器官的不同 ,选择相应的血管 ,如子宫动脉、髂内动脉、卵巢动脉、肠系膜下动脉、肝动脉等。化疗药物的选择不同于静脉化疗而有其自身的特点 ,应遵循动脉化疗的用药原则。

1 子宫颈癌

子宫颈癌的动脉灌注化疗始于 20 世纪 50 年代 ,在应用上分为 3 个阶段^[5] ,即始于 1952 年的姑息治疗阶段、1976 年应用于中晚期或复发宫颈癌的姑息治疗阶段、始于 20 世纪 80 年代末期应用介入技术对具有高危因素宫颈癌的术前新辅助介入化疗阶段。卢明霞等^[6]比较以铂类为主的术前盆腔介入化疗与术前后放疗治疗宫颈癌的疗效 ,发现淋巴结转移率和 3 年生存率前者为 20% 和 84% ,而后者为 52% 和 52%。综合国内外报道^[1-6] ,应用介入化疗后完全与部分缓解率(CR + PR)高达 70.5%~85.1% ,而介入化疗联合放疗有效率高达 87%。60%~74% 的Ⅲ期患者和 45% 的Ⅳ期患

者介入后可再次手术 ,48% 的患者在介入后免除了放疗。Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ 期患者的 5 年生存率分别为 100%、71.3%、63.5% ,高于放疗组的 92.1%、68.4%、58.3%^[1,5,7] ,两者差异有显著性。Ⅲ_b 期在介入后联合手术和(或)放疗的 4 年疾病缓解率为 75.2% ,明显高于单纯放疗组的 42.7%。一般来讲 ,介入后 9 h 即可见部分癌细胞间出现结构松散、紧密结构消失 ,24 h 癌细胞出现坏死的早期表现 ,即核固缩 ;48 h 癌细胞出现明显的坏死 ,7 d 癌细胞坏死吸收明显 ,同时可见纤维素渗出^[5]。既往治疗子宫颈癌阴道大出血的常规方法有阴道塞纱压迫、腔内放射治疗(放疗)和药物止血。但这些方法在大出血时往往难以立即奏效 ,紧急情况下 ,仍需手术结扎髂内动脉止血 ,而此时病人往往一般情况欠佳 ,难以耐受手术 ,对此类病人 ,介入治疗常可有效止血。

适应证 :①术前新辅助化疗 ,主要适用于分期较晚或组织分化不良的具有高危因素的患者 ;②协同或增敏化疗 ;③手术后有局部残留的术后化疗 ;④严重宫颈癌出血的止血或宫颈癌所致腔内动静脉瘘的栓塞治疗 ;⑤姑息治疗 ,如手术或放疗后复发的治疗。

相对禁忌证 :①严重的心肺肝肾功能障碍 ;②白细胞 $<3 \times 10^9/L$;③穿刺点皮肤感染 ;④严重动脉硬化 ;⑤妇科恶性肿瘤全身转移者 ;⑥合并重要脏器衰竭 ;⑦有插管或造影禁忌证。

2 子宫内膜癌

目前 ,化学抗癌药物治疗子宫内膜癌已经取得了令人振奋的成绩 ,尤其在子宫内膜癌的动脉化疗方面成绩更令人鼓舞^[7,9]。有学者^[8,9]认为子宫内膜癌是继绒毛癌之后 ,对有远处转移的病例仍能通过药物加以控制 ,甚至可以认为是获得根治的第 2 类恶性肿瘤。单纯动脉化疗完全缓解率为 5.0% ,部分缓解率为 55.0% ,总有效率为 60.0% ,无变化占 25.0% ,进展占 15.0%。而灌注化疗栓塞完全缓解率为 55.6% ,部分缓解率为 22.5% ,总有效率为 78.2% ,无变化占 21.8%^[10]。之所以出现如此巨大的差异 ,主要与靶血管的选择、化疗药物的使用、是否同时栓塞有关。在介入治疗后的子宫内膜癌灶标本组织学检查发现癌巢消失 ,细胞呈变性、坏死样变化 ,残存的癌细胞分级降低并被增生的纤维组织包裹 ,出现淋巴细胞增生。

适应证 :①病理分化不良及中晚期子宫内膜癌的术前新

① (青岛大学医学院附属医院 ,青岛 266003)

辅助化疗;②晚期出血的止血;③癌瘤所致腔内动静脉瘘的栓塞治疗;④姑息治疗,如手术或放疗后复发的治疗。

相对禁忌证:同子宫颈癌。

3 滋养细胞肿瘤

恶性滋养细胞肿瘤以血道转移为主,由于滋养细胞具有极强的血管侵袭能力,可致子宫穿孔、转移瘤破溃引起相应的部位出血,因此,恶性滋养细胞肿瘤的动脉栓塞介入治疗显得尤其重要。对晚期、复发和耐药的患者,可采用介入化疗联合全身化疗以提高疗效。

适应证:反复全身化疗效果不佳的难治性滋养细胞肿瘤;出现原发灶出血、转移灶出血者。

相对禁忌证:同子宫颈癌。

4 卵巢癌

卵巢癌就诊时多为中晚期,常有盆腔内广泛种植转移,手术难以彻底切除,治疗后多有盆底复发。介入治疗主要应用于各种无法手术的中晚期卵巢癌患者术前化疗或可能手术但肿瘤细胞分化不良的中晚期卵巢癌术前辅助化疗^[6]。或旨在消灭残余肿瘤灶或微小转移灶,以提高患者生存率的术后巩固动脉化疗。复发或无法手术病例可行姑息性动脉化疗,以提高患者的生活质量,亦可作为对于其他治疗无效病例的一种尝试^[8]。据中山大学肿瘤医院报道,19 例未受控制或复发的卵巢癌采用盆腔动脉介入化疗,总有效率为 69%(完全缓解率 48%,部分缓解率 21%),其中 7 例成功再次手术^[6]。

适应证:①各种无法手术的或可能手术但肿瘤细胞分化不良的中晚期卵巢癌的术前新辅助化疗;②旨在控制术中转移、减少术中出血的术中辅助动脉化疗;③旨在消灭残余肿瘤灶或微小转移灶、提高患者生存率的术后巩固动脉化疗;④对于其他治疗无效病例的一种尝试;⑤对复发或无法手术病例的姑息性动脉化疗,旨在提高患者的生活质量。

相对禁忌证:同子宫颈癌。

5 存在的问题和展望

由于介入放射学在疾病治疗方面有着内科学、外科学所不具备的优点,国际上已将其列为与内科学、外科治疗学并驾齐驱的第三大治疗学科,是真正意义上的微创治疗^[6,8,11]。目前,血管性介入治疗在妇科已经获得广泛的应用,并取得一定的效果^[12-17]。妇科恶性肿瘤尤其是晚期病人常常出现难以控制的疼痛,对 90% 以上的应用传统止痛治疗无效的病人,介入治疗可提供良好的止痛效果。经皮注入乙醇或苯酚,或者经皮放置导管缓慢注入脊髓内止痛剂几乎对所有肿瘤所致的疼痛有效。体内或体外止痛泵在家中即可应用,显著地提高了病人的生存质量。

妇科恶性肿瘤的介入治疗虽可有效地消灭肿瘤,使局部肿瘤缩小、血供中断,但介入化疗不能作为一种单独的治疗手段,由于盆腔存在广泛的侧支循环,一旦侧支循环建立,肿瘤暂时缺血得以缓解,肿瘤细胞得以继续生长。所以介入治疗后还需进一步做其他方面的治疗,最好能够手术治疗。妇科介入治疗的并发症较轻微,严重并发症的发生率低,常见并发症有穿刺部位和血管的术中出血、误栓、感染、出现暂时性或永久性卵巢功能障碍,影响生育或导致卵巢早衰。临床上还有一些问题需要解决:①在妇科恶性肿瘤的介入治疗中化疗药物的选择、药物临床药代动力学参数、化疗药物应用

的最佳配伍、动脉化疗的疗效标准、动脉化疗的疗程确定等。②妇科良性疾病如子宫肌瘤、子宫腺肌病的最佳适应证的选择,最佳栓塞剂的筛选,中远期疗效的观察,对卵巢功能的影响,对后代的影响等。③异位妊娠中输卵管妊娠介入治疗的适应证、禁忌证等。④介入治疗相关的基础研究。⑤并发症的防治。⑥妇科疾病介入治疗的诊疗规范等。这些问题都需要我们遵循循证医学的研究原则,进行多中心、多学科的研究,获得科学、严谨的资料,指导临床实践。

参考文献

- 1 Perl ML, Braga CA. Percutaneous embolization in control of life-threatening pelvic hemorrhage from gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol*, 2004, 92: 1932-1933.
- 2 El-Shalakany AH, Nasr-El-Din MH, Wafa GA, et al. Massive vault necrosis with bladder fistula after uterine artery embolization. *BJOG*, 2003, 110(2): 23-26.
- 3 Garcia A, Castellvi J, Lopez M, et al. Malignant struma ovarii mimic clear cell carcinoma. *Arch Gynecol Obstet*, 2005, 271(3): 251-255.
- 4 Sewell PE, Arriola RM, Robinette L, et al. Real-time MR-imaging guided cryoablation of uterine fibroids. *JVIR*, 2004, 21: 990-993.
- 5 陈春林, 刘萍, 主编. 妇产科放射介入治疗学. 北京: 人民卫生出版社, 2003. 5-6.
- 6 卢明霞, 王华英. 宫颈癌Ⅱ_b期的术前介入化疗. *中国临床医学*, 2002, 9(4): 426.
- 7 Gauruder-Burmester A, Kroncke TJ, Vorwerks D, et al. Current state of uterine artery embolization for treating symptomatic leiomyomas of the uterus. *Zentralbl Gynakol*, 2004, 126(6): 355-358.
- 8 DeBernardo RL Jr, Perkins RB, Littell RD, et al. Low-molecular-weight heparin in women with gynecologic malignancy. *Obstet Gynecol*, 2005, 105(5 Pt 1): 1006-1011.
- 9 Arola LC, Cochran ST. Adverse reactions to iodinated contrast agents. *Radiologist*, 2003, 16: 193-198.
- 10 朱雪琼, 岳天孚, 王德华, 等. 术前介入化疗在子宫内膜癌的应用及对手术的影响. *介入放射学杂志*, 2001, 10: 341-343.
- 11 Goldberg J, Pereira L, Berghella V. Pregnancy after uterine artery embolization. *Obstet Gynecol*, 2004, 100: 856-860.
- 12 Ascher SM, Arnold LL, Patt RH, et al. Adenomyosis: prospective comparison of MR imaging and transvaginal sonography. *Radiology*, 2004, 194: 200-207.
- 13 Risquez F, Forman R, Maleika F, et al. Transcervical cannulation of the fallopian tube for the management of ectopic pregnancy: Prospective multi-center study. *Fertil Steril*, 1992, 58: 1131-1133.
- 14 Abati A, Landucci D, Danner RL, et al. Diagnosis of pulmonary microvascular metastases by cytologic evaluation of pulmonary artery catheter-derived blood specimens. *Hum Pathol*, 2003, 75: 321-338.
- 15 Kroncke TJ, Hamm B. Role of magnetic resonance imaging (MRI) in establishing the indication for, planning, and following up uterine artery embolization (UAE) for treating symptomatic leiomyomas of the uterus. *Radiologe*, 2003, 43(8): 624-633.
- 16 Baerlocher MO, Rajan DK, Ing DJ, et al. Primary stenting of bilateral radiation-induced external iliac stenoses. *J Vasc Surg*, 2004, 40(5): 1028-1031.
- 17 Sloan PA. The evolving role of interventional pain management in oncology. *J Support Oncol*, 2004, 2(6): 491-506.

(收稿日期 2005-03-25)

(修回日期 2005-11-08)