

## •临床研究 Clinical research•

## 经双侧子宫动脉介入化疗对进展期宫颈癌的疗效观察

周 慷, 李晓光, 金征宇, 杨 宁, 刘 巍, 潘 杰,  
张晓波, 石海峰, 孙 昊, 王志伟

**【摘要】 目的** 评估经双侧子宫动脉灌注 DDP + 5-Fu 对进展期宫颈癌的疗效和并发症。**方法** 回顾我院妇产科 2006 年 1 月至 2009 年 1 月收治的 72 例初治原发性进展期宫颈癌患者 (I B2 期 28 例, II A 期 12 例, II B 期 32 例;鳞癌 56 例,腺癌 16 例),均行经双侧子宫动脉 DDP + 5-Fu 介入化疗,以化疗前后的 B 超检查及临床妇科检查对比判断疗效,观察化疗并发症,同时评估其手术切除率,分析术后病理结果。**结果** 72 例患者中 54 例完成 1 个疗程,18 例完成 2 个疗程,共进行了 90 个疗程。介入治疗后肿瘤明显缩小,宫旁组织或阴道浸润消退,总有效率为 77.8%, I B2 期有效率 92.9%(26/28), II A 期有效率 83.3%(10/12), II B 期有效率 62.5%(20/32),三者比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。鳞癌有效率 85.7%(48/56),腺癌有效率 50.0%(8/16);两者比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。化疗不良反应主要表现为胃肠道反应和骨髓抑制。34 例患者术后接受宫颈癌根治术,其中 I B2 期 22 例(78.6%,22/28), II A 期 8 例(66.7%,8/12), II B 期 4 例(12.5%,4/32),三者比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。术后病理:所有手术病例阴道切缘均无癌灶残存,无卵巢转移,6 例患者盆腔淋巴结转移(17.6%),4 例患者宫旁浸润(11.8%),均为 II A 期和 II B 期的患者。**结论** 经双侧子宫动脉 DDP + 5-Fu 术前介入化疗在近期内能安全有效的缩小宫颈癌病灶,抑制淋巴结转移及宫旁浸润,为手术创造条件并降低手术难度。对 I B2 期患者疗效好于 II A 和 II B 期患者,对鳞癌有效率高于腺癌。

**【关键词】** 介入化疗;进展期宫颈癌

中图分类号:R737.33 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2010)-06-0482-04

**Therapeutic effect of intra-arterial chemotherapy with DDP and 5-FU via bilateral uterine arteries for advanced uterine cervical cancer** ZHOU Kang, LI Xiao-guang, JIN Zheng-yu, YANG Ning, LIU Wei, PAN Jie, ZHANG Xiao-bo, SHI Hai-feng, SUN Hao, WANG Zhi-wei. Department of Radiology, Peking Union Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100730, China  
Corresponding author: LI Xiao-guang

**【Abstract】 Objective** To evaluate the therapeutic effect of intra-arterial chemotherapy with DDP and 5-FU via bilateral uterine arteries for advanced uterine cervical cancer. **Methods** During the period of Jan. 2006-Jan. 2009, initial intra-arterial chemotherapy by using a combination of DDP and 5-FU via bilateral uterine arteries was performed in 72 patients (mean age 42.9 years) with advanced uterine cervical cancer. Of 72 patients, stage I b2 cervical cancer was confirmed in 28, stage II a in 12 and stage II b in 32. Pathologically, cervical squamous cell carcinoma was seen in 56 and cervical adenocarcinoma in 16 patients. Ultrasonography and physical examination were conducted both before and after intra-arterial chemotherapy. The therapeutic results, complications, the surgical resection rate and the pathologic findings were observed and statistically analyzed. **Results** Fifty-four patients received one treatment course and 18 patients received two treatment courses. The overall response rate was 77.8%. The response rates of patients with I b2, II a and II b cervical cancer were 92.9%, 83.3% and 62.5% respectively, the difference between three groups was statistically significant ( $P < 0.05$ ). And the response rates of patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma were 85.7% and 50.0% respectively, the difference between the two was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The most common side-effects included gastrointestinal symptoms and bone marrow suppression. Thirty-four patients received radical hysterectomy, among them, 22 (78.6%) had stage Ib2, 8 (66.7%) had stage II a and 4 (12.5%) had stage II b cervical cancer ( $P < 0.05$ ). Pathologic exam found no vaginal invasion and ovarian metastasis in all 34 patients. The

作者单位:100730 北京 中国医学科学院北京协和医院  
放射科  
通信作者:李晓光

occurrence of metastasis to lymph nodes and parauterine infiltration were 17.6% and 11.8% respectively.

**Conclusion** Intra-arterial chemotherapy with a combination of DDP and 5-Fu via bilateral uterine arteries can safely and effectively reduce the tumor volume of advanced cervical cancer, suppress the lymph node metastasis and parametrial infiltration, which is very helpful for creating favorable condition required by the surgery and for reducing the manipulative difficulties of radical hysterectomy. Intra-arterial chemotherapy has better effect on stage I b2 cervical cancer than on stage IIa and IIb, and it is quite the same that intra-arterial chemotherapy is more effective for cervical squamous cell carcinoma than for adeonocarcinoma. (J Intervent Radiol, 2010, 19: 482-485)

**【Key words】** intra-arterial chemotherapy; advanced cervical cancer

化疗是治疗宫颈癌的三大手段之一。长期以来,化疗被用于治疗晚期或复发性宫颈癌,处于辅助性和姑息性治疗的地位。近 10 年来,虽然手术方式和放疗技术不断地改进和完善,但进展期宫颈癌的 5 年生存率却无明显提高<sup>[1]</sup>。随着介入放射诊断学和治疗学的不断发展,介入治疗在宫颈癌中的应用越来越受到重视,许多研究表明介入化疗能缩小肿瘤体积<sup>[2-11]</sup>,抑制淋巴结转移<sup>[7,9,11]</sup>,提高生存率<sup>[1,9,10]</sup>,本研究回顾分析了对 72 例进展期宫颈癌行经双侧子宫动脉 DDP + 5-Fu 介入化疗的疗效。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

选择我院妇产科 2006 年 1 月至 2009 年 1 月收治的初治原发性宫颈癌患者,无恶性肿瘤病史或同时不存在其他恶性肿瘤,全部病例均经病理确诊。按国际妇产科联合会(FIGO)分期为 I B2 ~ II B 期,病理分化程度为中 ~ 低分化,共计 72 例, I B2 期 28 例, II A 期 12 例, II B 期 32 例,其中鳞癌 56 例,腺癌 16 例。年龄 21 ~ 60 岁,中位年龄 42 岁,平均年龄 43 岁。所有患者治疗前肝肾功能、血常规、凝血功能均正常,介入化学治疗前均经患者及家属知情同意,无化疗禁忌证。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 按患者体表面积计算化疗药用量:DDP 为 70 mg/m<sup>2</sup>,5-Fu 为 1 000 mg/m<sup>2</sup> × 4,在 DSA 引导下采用 Seldinger 法经一侧股动脉插管采用 5 F-Robert 子宫动脉导管行双侧子宫动脉造影,观察肿瘤两侧血供情况,于血供较少侧灌注一半量 DDP,留管至肿瘤血供较丰富侧子宫动脉内,灌注另一半量 DDP,并 24 h 持续泵入 5-Fu × 4 d。介入治疗后,观察阴道流血、流液、腰骶疼痛,食欲不振,恶心,呕吐,发热,腹泻,皮疹等症状。介入化疗后 10 ~ 14 d 进行临床和辅助检查,判定疗效及并发症,如有效但局部肿瘤仍较大或宫旁浸润仍较严重者,

行第 2 次介入化疗,2 次治疗间隔 3 周。

**1.2.2 疗效评定标准** 以化疗前后的 B 超检查及临床妇科检查对比判断疗效,参照国际抗癌联盟(UICC)疗效判定标准,完全缓解(CR):肿块完全消失;明显缓解(PR):肿块缩小 > 50 %;无变化(SD):肿块缩小 < 50 %或增大 < 25 %;恶化(PD):肿块增大或出现新的病灶。其中 CR 及 PR 病例为有效,SD 及 PD 视为无效。临床检查宫旁增厚、失去正常宫颈形态和宫骶韧带弹性消失为宫旁浸润标志,所有疗效判定及分期均有 2 名或 2 名以上的从事妇科肿瘤的高年资医师共同判定。

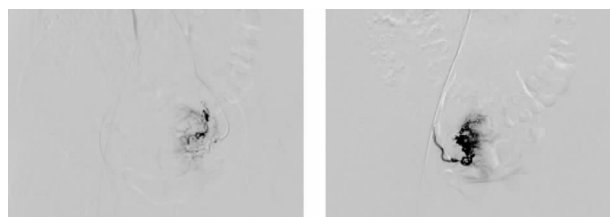
### 1.3 统计学处理

采用 SPSS10.0 统计软件行  $\chi^2$  处理。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

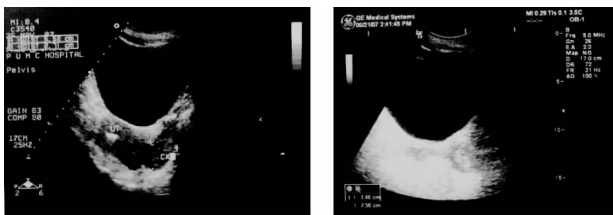
### 2.1 临床疗效

72 例患者中 54 例完成 1 个疗程,18 例完成 2 个疗程,共进行了 90 个疗程。介入治疗后肿瘤明显缩小,宫旁组织或阴道浸润消退(图 1、2),总有效率为 77.8%,其中 CR 36.1%(26/72),PR 41.7%(30/72),SD 22.2%(16/72),无恶化病例。 I B2 期有效率 92.9 % (26/28), II A 期有效率 83.3 % (10/12), II B 期有效率 62.5 % (20/32),三者中两两比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。鳞癌有效率 85.7 % (48/56);腺癌有效率 50.0 % (8/16);两者比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。



用 5 F-Robert 子宫动脉导管行双侧子宫动脉造影示:右侧肿瘤染色明显高于左侧。

图 1 超选择双侧子宫动脉造影



巨块型ⅡA期宫颈癌患者,介入化疗前盆腔B超示宫颈后方5.5 cm × 2.7 cm 低回声实性占位,介入化疗后宫颈后方实性占位缩小为3.4 cm × 2.5 cm

图2 介入化疗前后盆腔B超比较

72例患者中34例(47.2%)介入化疗结束后2周行广泛子宫切除加盆腔淋巴结清扫术,其中12例保留双侧卵巢,术中见癌块包膜皱缩,粘连松弛软化,易于分离,术中出血量明显减少。手术患者中ⅠB2期22例(78.6%,22/28),ⅡA期8例(66.7%,8/12),ⅡB期4例(12.5%,4/32),三者比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。所有72例患者均接受了后继的放化疗治疗。

表1 72例宫颈癌介入化疗疗效观察

分期(n)	CR(n)	PR(n)	SD(n)	PD(n)	有效率(%)
ⅠB2(28)	14	12	2	0	92.9
ⅡA(12)	4	6	2	0	83.3
ⅡB(32)	8	12	12	0	62.5
总计(72)	26	30	16	0	77.8

## 2.2 病理学检查

介入化疗后接受手术的34例患者中1例(2.9%)肿瘤细胞退行性变,达到完全缓解,为鳞癌ⅠB2期患者。所有手术病例阴道切缘均无癌灶残存,无卵巢转移,6例患者(17.6%)盆腔淋巴结转移,4例患者(11.8%)宫旁浸润,均为ⅡA期和ⅡB期的患者。

## 2.3 介入化疗及栓塞的不良反应与并发症

按WHO化疗药物毒性反应分度标准,多数患者反应轻微,主要表现为轻度的胃肠道反应,发热,腰骶部疼痛等,对症治疗后好转。11例患者出现骨髓抑制,应用人粒细胞刺激因子后效果良好,3例患者出现小腿肌间静脉血栓,予静脉抗凝治疗后症状好转。并发症发生情况详见表2。

表2 72例宫颈癌介入化疗并发症

并发症(n)	%
胃肠反应(48)	66.7
发热(3)	4.2
口腔溃疡(1)	2.9
腰骶疼痛(5)	6.9
骨髓抑制(11)	15.3
下肢静脉血栓(3)	4.2

## 3 讨论

### 3.1 介入化疗在宫颈癌治疗中的疗效和安全性

近年来,随着宫颈癌治疗研究的进展,化疗逐渐引起了学者的重视,美国NIH现已将以顺铂为基础的同期放化疗列为局部晚期宫颈癌的标准治疗<sup>[4]</sup>。据国外文献报道,直径>4 cm的局部晚期宫颈癌占50%以上,盆腔淋巴结转移率从20%~30%上升到50%以上,主动脉旁淋巴结转移率从5%~10%上升到30%~50%,5年生存率从70%~80%下降到10%~30%<sup>[5]</sup>。这部分宫颈癌患者因肿瘤体积大、高危因素多,直接手术很难切除干净。21篇随机对照试验的荟萃分析证明,手术或放疗前进行新辅助化疗可以使5年总生存率提高14%<sup>[6]</sup>,从而肯定了新辅助化疗在局部晚期宫颈癌治疗中的价值。术前经动脉介入化疗(neoadjuvant intraarterial chemotherapy, NAIC)是将导管直接插入肿瘤的供血范围,药物可集中在病灶的周围,同时应用药动学的首过效应,以患者易于接受的较小药物剂量在宫颈癌局部获得远大于有效剂量的血药浓度,使抗癌的有效率明显提高。许多研究表明经动脉介入化疗具有减少肿瘤体积和负荷以增加手术切除率,减少手术风险,增加放疗敏感性,消灭亚临床微转移灶,尤其是抑制盆腔淋巴结转移、降低复发率等作用<sup>[7-9]</sup>。

回顾分析我院72例ⅠB2~ⅡB期宫颈癌经双侧子宫动脉DDP+5-Fu介入化疗治疗经验,72例患者肿瘤直径均>4 cm,或有明显的宫旁浸润,直接手术难度大,风险高,行介入化疗后,总有效率77.8%,与Yamakawa等<sup>[9]</sup>报道的73.1%,Motoyama等<sup>[10]</sup>报道的76%,和陈秀娟等<sup>[3]</sup>报道80%~91%结果相近。手术切除率为47.2%(34/72),术中见癌块包膜皱缩,粘连松弛软化,易于分离,出血量也明显减少,而Yamakawa等<sup>[9]</sup>报道手术切除率为57.70%。术后病理检查盆腔淋巴结转移17.64%,宫旁浸润11.76%,Yamakawa等<sup>[9]</sup>报道分别为13.3%和6.7%,而文献报道的对照组,即未经术前化疗手术患者组,其盆腔淋巴结转移和宫旁浸润分别为54.2%和43.8%。对比各期介入治疗有效率及手术切除率存在着差异,特别是ⅡB期患者(62.50%与12.50%),与临床妇产科医师手术指征把握及患者意愿有较大关系,未行手术切除的患者接受了同步放化疗治疗。

大量的临床病例包括随机对照病例的研究表明,介入后手术和(或)放疗可降低宫颈癌的局部复发率和远处转移率,提高5年生存率。Nagata等<sup>[12]</sup>报道,74%Ⅲ期患者(25/34)和45%(5/11)Ⅳ期患者

表 3 72 例宫颈癌介入化疗有效率和手术切除率

分期	介入化疗有效率(%)	手术切除率(%)
I B2	92.9	78.6
II A	83.3	66.7
II B	62.5	12.5

介入后可手术, 49% 患者在术后免除了放疗。I、II、III 期患者的 5 年生存率分别为 100%、60.5%、63.5%。Sugiyama 等<sup>[13]</sup>亦发现 64% 的 III 期患者介入后可手术切除, IIIb 期在介入后加手术和(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%。本研究因研究对象为 2006 年 1 月至 2009 年 1 月的患者缺乏长期的生存率及复发转移率的资料, 将在后继的工作中完善。

经动脉介入化疗使化疗药物经病变部位的细胞膜吸收滤过后再进入血循环, 减少了药物与血浆蛋白的结合, 同时也减少了药物的不良反应, 在本研究中, 最常见的药物反应为胃肠道反应 66.7% 和骨髓抑制 15.3%, 且反应较为轻微, 对症治疗后很快好转。但需要注意的是, 3 例患者出现了下肢肌间静脉血栓, 考虑与子宫动脉留管后双下肢长时间制动有关, 静脉抗凝治疗后好转。

### 3.2 药物的选择及灌注方式

关于介入化疗的药物、化疗方案文献报道各异。但较肯定的是: 单药化疗疗效较差, 联合化疗疗效较好, 大多是以铂类为基础的方案。药物不同其灌注的具体方式亦不同。5-Fu 是时间依赖性药物, 而且治疗量与中毒量相近, 宜采用稀释后持续动脉恒速滴注, 但浓度依赖型药物如卡铂、阿霉素等一般以大剂量一次灌入为佳。Kuromatsu 等<sup>[14]</sup>观察 10、30 和 60 min 髂内动脉给予卡铂, 发现 3 组患者给药后 1 d 内宫颈癌病灶内的铂浓度无差别, 60 min 组 7 d 后铂浓度降至有效的抗肿瘤浓度 3  $\mu\text{g/g}$  以下, 比其他 2 组持续高值的时间短, 所以一般每侧动脉灌注时间为 20 ~ 30 min。本研究采用了 DDP 与 5-Fu 联用方案, 灌注方式 DDP 采用了一次较快灌注而 5-Fu 采用了 24 h 持续泵入的方案, 符合药动学原理, 合理的提高了肿瘤局部的药物浓度, 减少了药物毒性。

radiotherapy for uterine cervical cancer: results of the 1995 ~ 1997 patterns of care process survey in Japan [J]. Jpn J Clin Oncol, 2004, 34: 99 - 103.

- [2] 庞义存, 宋月卿. 巨块型宫颈癌介入化疗疗效探讨[J]. 介入放射学杂志, 2004, 13: 530 - 531.
- [3] 陈秀娟, 张师前. 经腹动脉插管化疗治疗子宫颈癌 68 例临床观察[J]. 山东医药, 2004, 44: 53.
- [4] 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]. J Clin Oncol, 2004, 22: 872 - 880.
- [5] Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the cervix uteri[J]. J Epidemiol Biostat, 2001, 6: 7 - 43.
- [6] Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials [J]. Eur J Cancer, 2003, 39: 2470 - 2486.
- [7] Sardi JE, Boixadera MA, Sardi JJ. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer: a new trend [J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2005, 17: 43 - 47.
- [8] 桥井康二, 立山一郎, 森崇英. 进行子宫颈癌に対するCDDPを中心としたTAE并用术前动注化学療法の効果-特に頸部病巣と滑盤内りこせ節たすけるPt組織内濃度と病理組織学的抗腫瘍効果の検討[J]. 日癌治療会誌, 1994, 29: 1885.
- [9] Yamakawa Y, Fujimura M, Hidaka T, et al. Neoadjuvant intraarterial infusion chemotherapy in Patients with stage I B2 - III B cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2000, 77: 264 - 270.
- [10] Motoyama S, Hamana S, Ku Y, et al. Neoadjuvant high-dose intraarterial infusion chemotherapy under percutaneous pelvic perfusion with extracorporeal chemofiltration in patients with stages III a-IV a cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2004, 95: 576 - 582.
- [12] Nagata Y, Araki N, Kimura H, et al. Neoadjuvant chemotherapy by transcatheter arterial infusion method for uterine cervical cancer[J]. J Vasc Interv Radiol, 2000, 11: 313 - 319.
- [13] Sugiyama T, Nishida T, Hasuo Y, et al. Neoadjuvant intraarterial chemotherapy followed by radical hysterectomy and/or radiotherapy for locally advanced cervical cancer [J]. Gynecol Oncol, 1998, 69: 130 - 136.
- [14] Kuromatsu H. Neoadjuvant chemotherapy with selective intraarterial infusion for advanced cervical cancer[J]. J Jpn soc Cancer Ther, 1997, 32: 335.
- [11] 陈有平, 陈学强, 徐霖, 等. 晚期子宫癌的介入治疗[J]. 介入放射学杂志, 2001, 10: 27 - 29.

(收稿日期: 2010-03-29)

### [参考文献]

- [1] Toita T, Mitsuhashi N, Teshima T, et al. Postoperative