

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

改良髂内动脉化疗联合放疗治疗Ⅲ ~ IVa 期
子宫颈癌 32 例

邹俊民, 龙世娟, 张振明

【摘要】 目的 探讨改良髂内动脉化疗联合放疗治疗Ⅲ ~ IVa 期宫颈癌的疗效。**方法** 回顾分析 2005 年 5 月至 2009 年 8 月在广东省茂名农垦医院妇产科、肿瘤放疗科住院治疗 70 例Ⅲ ~ IVa 期子宫颈癌患者的完整资料,其中行改良髂内动脉化疗术联合放疗(介入 + 放疗, A 组)患者 32 例,单纯放疗(B 组)患者 38 例。A 组患者采用 Seldinger 技术穿刺右股动脉,先行右子宫动脉化疗栓塞术;再超选至左髂内动脉化疗,保留导管连续化疗 3 d;化疗药有顺铂、氟尿嘧啶。放疗用直线加速器远距离外照射 + ^{192}Ir 高剂量率腔内放疗。B 组只进行外照射和腔内放疗,剂量稍增减。**结果** 1 年生存率比较, A 组为 78.1%, 高于 B 组(55.3%, $P < 0.05$); 3 年生存率比较, A 组为 59.4%, 高于 B 组 34.2% ($P < 0.05$); 两组 1、3 年生存率比较差异有统计学意义; 5 年生存率两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组放疗并发症发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 改良髂内动脉化疗术联合放疗对Ⅲ ~ IVa 期宫颈癌的近期疗效较单纯放疗为好, 生存质量较高; 两组 5 年生存率比较则差异无统计学意义。

【关键词】 宫颈癌晚期; 动脉化疗; 放射治疗; 疗效; 随访

中图分类号: R737.33 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2012)-02-0123-04

Improved internal iliac artery chemotherapy combined with radiotherapy for the treatment of stage III-IVa cervical cancers ZOU Jun-min, LONG Shi-Juan, ZHANG Zheng-ming. Department of Radiology, Maoming Farming Hospital of Gaozhou City, Gaozhou, Guangdong Province 525200, China

Corresponding author: ZOU Jun-min, E-mail: mmzjm1688@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy of modified internal iliac artery chemotherapy combined with radiotherapy for the treatment of stage III - IVa cervical cancers. **Methods** A total of 70 patients with stage III - IVa cervical cancer, who were admitted to the authors' hospital (Department of Obstetrics and Gynecology, Oncology) during the period from May 2005 to August 2009, were enrolled in this study. The clinical data were retrospectively analyzed. Modified internal iliac artery chemotherapy combined with radiotherapy was carried out in 32 patients (study group), and simple radiotherapy was adopted in 38 patients (control group). For patients in study group, puncturing of right femoral artery using Seldinger's technique was performed, which was followed by right uterine artery chemoembolization and subsequent super-selective left iliac artery chemotherapy, which lasted for three days. The chemotherapeutic drugs included cisplatin and fluorouracil. Distance external beam linear accelerator was used for radiotherapy together with ^{192}Ir high dose rate brachytherapy. For patients in control group, only distance external beam linear accelerator radiotherapy with ^{192}Ir high dose rate brachytherapy was employed, with the radioactive dose being a little bit smaller than that used in the study group. **Results** The one-year survival rate for the study group and the control group was 78.1% and 55.3%, respectively ($P < 0.05$). The three-year survival rate for the study group and the control group was 59.4% and 34.2%, respectively ($P < 0.05$). No statistically significant difference in five-year survival rate existed between the two groups ($P > 0.05$). The difference in the occurrence of radiotherapy-related complications was not significant between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** For the treatment of stage III - IVa cervical cancers, modified internal iliac artery chemotherapy combined with radiotherapy is more effective than that of simple radiotherapy for a short-term period. The living quality of the patients can be markedly improved. Nevertheless, the five-year survival rate of chemotherapy combined

作者单位: 525200 广东省(高州市)茂名农垦医院放射科
(邹俊民), 妇产科(龙世娟), 肿瘤放疗科(张振明)
通信作者: 邹俊民 E-mail: mmzjm1688@126.com

with radiotherapy is not statistically different from that of simple radiotherapy. (J Intervent Radiol, 2012, 21: 123-126)

【Key words】 advanced cervical cancer; arterial chemotherapy; radiotherapy; efficacy; follow-up

子宫颈癌发病率占女性生殖系统肿瘤一半以上; I ~ II a 期是全子宫切除/盆腔淋巴结清扫手术主要适应证; 而 III ~ IV a 期已属中晚期, 由于病灶超越宫颈, 浸润阴道, 侵犯盆腔, 甚至全身转移, 大多数失去根治手术机会^[1]。近年来, 随着以顺铂为主的新辅助化疗应用和国内介入技术的普及、提高, 介入化疗联合手术或联合放疗治疗子宫颈癌的研究报道增多^[2-6]。本研究回顾分析我院改良髂内动脉化疗栓塞术联合放疗治疗 III ~ IV a 子宫颈癌 32 例, 现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

2005 年 5 月至 2009 年 8 月在我院妇产科、肿瘤放疗科住院治疗的 III ~ IV a 子宫颈癌患者 70 例

(恶液质、病灶超越真骨盆或发生远隔转移患者不列入本研究范围), 年龄 32 ~ 72 岁, 中位年龄 48 岁。临床症状有下腹部疼痛 59 例; 不规则阴道出血 52 例; 白带增多 42 例; 肿块 ≥ 4 cm 46 例, < 4 cm 24 例。患者均由妇科医师行双合诊、三合诊、阴道镜检查 and 子宫颈病灶活检证实为子宫颈癌; 影像学检查有腹部、盆腔 B 超, 盆腔 CT、MR 扫描; 其他有 X 线胸片、静脉肾盂造影 (IVP); 实验室检查有血常规、生化、肝、肾功能, 肿瘤标记物如血清肿瘤相关抗原 (CA-125)、癌胚抗原 (CEA) 等。按妇科常见恶性肿瘤诊断与治疗规范 (草案)^[7] 标准分期。其中 32 例行改良髂内动脉化疗栓塞术联合放疗 (介入化疗 + 放疗), 设为观察组 (A 组); 38 例行单纯放疗作为对照组 (B 组)。A、B 两组患者临床资料、病理资料比较见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较

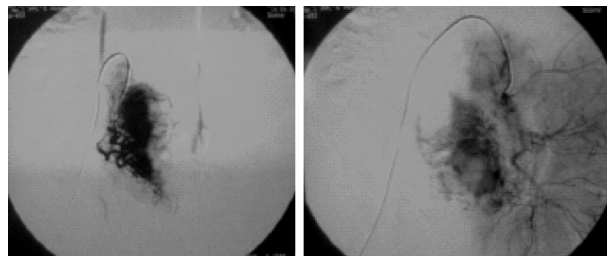
(例)

组别	例数	年龄 (岁)		阴道出血	白带多	肾积水	直肠、膀胱刺激征	病理分型、		大小	
		55	≥ 55					鳞癌	腺癌	< 4 cm	≥ 4 cm
A 组	32	12	20	22	25	6	5	29	3	6	26
B 组	38	16	22	30	17	3	3	34	4	18	20

1.2 方法

1.2.1 改良髂内动脉化疗栓塞术 采用 Seldinger 技术, 穿刺右股动脉, 置入 5 F 导管鞘, 把 5 F Cobra 导管超选右子宫动脉行 DSA, 阅读 DSA 影像, 分析肿瘤供血特点 (图 1); 注入用生理盐水稀释的氟尿嘧啶 0.5 g、顺铂 40 mg 行化疗; 再将氟尿嘧啶 125 mg、丝裂霉素 10 mg 与超液化碘油 5 ~ 10 ml 混合乳剂行肿瘤栓塞; 然后用 1.0 mm \times 1.0 mm 大小经高压消毒明胶海绵颗粒栓塞右子宫动脉。随后将导管插至左髂内动脉臀上干开口以远, 注入与右侧相同的化疗药, 不栓塞左子宫动脉; 留置导管, 常规水化后开始持续灌注: 以氟尿嘧啶 0.5 g 用生理盐水 500 ml 稀释后, 设定以 20 mg/h, 经导管连接微量输液泵持续左侧髂内动脉灌注化疗 72 h, 或持续灌注总量达到 1.5 g 撤管。在灌注过程中, 每 24 h 经导管给予 40 mg 顺铂化疗, 常规硫代硫酸钠水化; 加强抗感染, 注意无菌操作等, 必要时在 DSA 造影观察导管头位置变动与否; 嘱咐患者多饮水; 撤管 3 ~ 5 d 开始放疗。

1.2.2 放射治疗 用直线加速器远距离外照射 +



1a 右子宫动脉 DSA 显示子宫宫颈染色明显 1b 左髂内动脉 DSA 显示子宫宫颈浸润盆腔; 然后固定导管行化疗

图 1 宫颈癌 DSA 图

高剂量率后装放疗。外照射: 采用 BJ-6B 医用直线加速器; 先盆腔 2 野对穿照射 (15 cm \times 20 cm), 随后改为盆腔 4 野照射 (8 cm \times 15 cm), 范围包括子宫、阴道、髂内动脉、髂外动脉、髂总动脉、腹主动脉及淋巴引流区, 即耻骨联合至 L4 下缘, 两侧界线在股骨头中线, 每周 5 次, 每次 2 Gy, D_T 20 ~ 30 Gy。然后, 正中加挡板, 4 野照射, 每周 5 次, 每次 2 Gy, D_T 25 Gy。外照射同时加 ^{192}Ir 高剂量率腔内放疗, 总剂量 20 ~ 30 Gy, 1 次/周, A 点剂量 5 ~ 7 Gy/次, 4 ~ 5 次为一疗程。按年龄、体质适当增减剂量。

1.2.3 单纯放疗组 只进行直线加速器远距离外

照射 + 高剂量率后装放疗。放疗剂量根据个体和病期略有增减。

1.2.4 阴道出血处理 少量出血采用静脉注射止血药,阴道填塞止血纱块,放疗止血。大出血患者(24 h 出血大于 300 ml 或 1 次急性出血 200 ml 以上)行超选双子宫动脉栓塞。

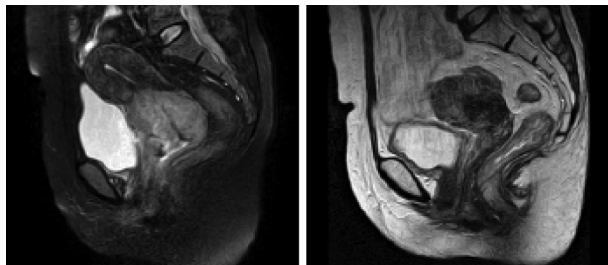
1.2.5 随访 放疗结束,患者出院 1 个月行首次门诊复查,以后每季度复查 1 次,如有不适在门诊或住院处理;2 年后每半年复查 1 次,随访截止时间 2010 年 12 月 31 日。采用门诊、电话随访、就近上门探访相结合形式随访。

1.3 统计学方法

统计学处理用 SPSS13.5 统计软件包行统计学分析,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 5 例患者仅行 1 ~ 2 d 化疗,由于反应重而停止化疗。其余均坚持到化疗和放疗结束,未出现全身感染和肾功能损害病例(图 2)。



2a 矢状位 STIR 显示子宫颈肿块 4.5 cm × 3.8 cm 大小,侵犯阴道下部,压迫直肠,Ⅲb 期
2b 单纯放疗 1 年复查,矢状位 T2WI 显示子宫颈肿块明显缩小,盆腔信号不均匀呈放疗后改变

图 2 子宫颈中分化鳞癌放疗前后

2.2 少量出血患者在盆腔放疗剂量达到 18 ~ 26 Gy、腔内照射 12 Gy/2 次出血停止。2 例大出血患者行双子宫动脉栓塞,1 例完全止血,1 例出血量明显减少。

2.3 疗效随访

随访期内失访 5 例,随访率 92.8%(65/70),失访者按失访时间计入去世。A、B 两组 1、3、5 年生存率见表 2。

2.4 A、B 两组患者不良反应和并发症比较见表 3。

表 2 A、B 两组生存率比较 [例(%)]

随访时间	A 组	B 组	χ^2 值	P 值
1 年	25(78.1)	21(55.3)	4.030	<0.05
3 年	19(59.4)	13(34.2)	4.576	<0.05
5 年	8(25.0)	7(18.5)	0.447	>0.05

表 3 A、B 两组患者不良反应及并发症比较 [例(%)]

不良反应和并发症	A 组	B 组	χ^2 值	P 值
骨髓抑制	7(21.9)	2(5.3)	6.855	<0.01
胃肠道反应	20(62.5)	9(23.9)	10.786	<0.01
放射性直肠炎 II	2(6.2)	3(9.3)	0.071	>0.05
放射性膀胱炎 II	1(3.1)	2(5.2)	0.194	>0.05

3 讨论

3.1 文献报道子宫动脉化疗栓塞术 + 放疗治疗子宫颈癌 5 年生存率为 37.2%^[5],其中包括 46 例 II 期患者,占该组病例 36.5%(46/126);如果去除 II 期 46 例,则 III ~ IVa 期 5 年生存率不足 30%。本组资料统计 A 组 5 年生存率为 25%(8/32),B 组 18.5%(7/38),两组生存率比较差异无统计学意义,与文献报道接近。与文献^[5]报道不同的是近期生存率比较,本研究 A、B 两组 1 年生存期分别为 78.1%和 55.3%,两组比较差异有统计学意义;3 年生存期分别为 59.4%和 34.2%,两组比较差异也有统计学意义。动脉化疗作为化疗的一种特殊形式,具有局部血药浓度高,全身反应轻的特点。供应子宫的血液主要是来自髂内动脉、子宫动脉及分支,髂内动脉化疗可使原发肿块及盆腔内转移灶获得高血药浓度。顺铂是细胞周期非特异性药物,高浓度抑制 RNA 和蛋白质合成而直接杀死癌细胞^[8];氟尿嘧啶为细胞周期特异性药物,主要作用于 S 期,连续长时间灌注增加药物与肿瘤细胞接触,疗效优于一过性大剂量灌注;两种药物作用相似,不良反应不同,合用抗肿瘤作用加强而不良反应不叠加。

行双侧子宫动脉化疗栓塞术后总有效率 76.7%,手术证实部分患者癌灶消失^[4],说明有利于手术切除。而对于不能手术的晚期子宫颈癌,双子宫动脉完全栓塞则会导致肿瘤乏氧细胞增多而对放疗敏感性下降^[5,9-10]。本研究只栓塞右侧子宫动脉,而保留左侧髂内动脉开放作化疗通道皆源于上述观点。这样既可避免双侧子宫动脉栓塞,又使肿瘤和盆腔内转移灶长时间得到充分有效药物浓度维持(如果是宫颈癌导致阴道大出血则另当别论,必须栓塞止血)。随访观察半年至 1 年,肿瘤有不同程度缩小;肾积水和膀胱、直肠压迫症状有缓解和部分消失。尽管单纯放疗 MR 复查提示也可使肿瘤明显缩小,尤其是鳞癌;但对晚期子宫颈癌只行放疗,其并发症如盆腔、腹腔脏器辐射损伤影响着患者生存期和生存质量,同时也限制了放疗剂量再增加。另外,子宫颈癌中腺癌比率逐步增加;而腺癌对放疗敏感度

差,尤其是有分泌功能的腺癌^[1]。本院 2000 年前统计子宫颈癌中腺癌仅占 2%, 现今本组统计资料显示达 10%。这可能是影响子宫颈癌远期疗效的重要原因。化疗联合放疗对肿瘤细胞有增敏、协同作用^[9]; 放疗前后进行化疗,可使肿瘤体积缩小和控制远处转移的亚临床病灶^[1]。因此,改良髂内动脉化疗联合放疗,对中晚期子宫颈癌近期疗效较好,生存质量较高。

3.2 改良髂内动脉化疗栓塞术联合放疗会致不良反应。胃肠反应、骨髓抑制 A、B 两组比较差异有统计学意义(表 3)。由于“首过效应”和氟尿嘧啶主要在肝脏代谢转化,反应多较轻;而顺铂是高致呕吐性化疗药,本组资料Ⅲ度~Ⅳ度呕吐占 15.6%(5/32),高于余雷等^[10]报道的 2.3%~5.3%。出现上述症状可以预见。5 例患者化疗 1~2 d,出现剧烈呕吐;2 例引发上消化道出血,出血量 150~300 ml,则是始料未及。可能由于化疗药刺激,胃出现频繁而剧烈逆蠕动,使胃黏膜血管损伤、撕裂出血。临床立即停止化疗;经口服冰盐水,云南白药,静脉注射恩丹西酮、凝血酶等使症状全部缓解,完成后续放疗。出现严重而频繁的恶心、呕吐要重视,尤其是每天 5 次以上的呕吐。因患者右下肢需要较长时间制动,剧烈呕吐会使其恐惧,由恐惧到拒绝治疗。因此预防、控制、减轻呕吐非常重要。Ⅲ度~Ⅳ度骨髓抑制占 12.5%(4/32),与文献报道接近,经对症处理可缓解,不影响下一步治疗。

3.3 双侧子宫动脉栓塞和栓塞剂反流误栓与放疗协同作用加重膀胱损伤^[5]。中晚期子宫颈癌直接侵犯膀胱、直肠或者输尿管下段较多见^[1]。完全栓塞子宫动脉,肿瘤缺血坏死明显,不但降低肿瘤细胞对放疗敏感性,而且增加膀胱和直肠辐射损伤风险,甚至引起穿孔。我们从表 3 两组患者资料对比看到,A、B 组放射直肠炎和膀胱炎分别是 2 例、3 例和 1 例、2 例,两组之间比较,差异无统计学意义。随

访期内迟发的重度膀胱和直肠损伤也没有增加。这反证文献观点^[5]有其解剖学依据。我们也认为:晚期子宫颈癌放疗前过度栓塞子宫动脉对提高疗效作用不大。如果患者条件许可,改用药盒植入,于放疗后定期化疗对提高远期疗效可能会有帮助。

本研究存在不足:观察病例相对少。值得重视的问题:部分患者难于坚持长达 72 h 化疗和禁止下床活动;对患者心理护理、基础护理和保持化疗管道安全、通畅提出更高要求。

[参 考 文 献]

- [1] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2011: 899 - 945.
- [2] 杨秀玉. 血管性介入技术在妇产科领域的应用[J]. 中华妇产科杂志, 2002, 37: 3 - 4.
- [3] 张国福, 田晓梅, 韩志刚, 等. 介入化疗栓塞在宫颈癌术前的临床应用[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 97 - 99.
- [4] 姚志敏, 佟小强, 宋 莉, 等. 宫颈癌术前动脉化疗栓塞疗效[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 189 - 192.
- [5] 田种泽, 李 莎, 刘茗露, 等. 子宫动脉介入化疗栓塞术联合放疗治疗子宫颈癌的远期疗效[J]. 中华妇产科杂志, 2010, 45: 506 - 510.
- [6] 杨树法, 樊喜文. 92 例中晚期宫颈癌介入治疗联合放疗的疗效分析[J]. 新疆医科大学学报, 2008, 31: 1696 - 1698.
- [7] 中华医学会妇产科学会, 《中华妇产科杂志》编辑委员会. 妇科常见恶性肿瘤诊断与治疗规范(草案)[J]. 中华妇产科杂志, 1998, 33: 694 - 704.
- [8] 刘光元. 肿瘤血管介入治疗[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2003: 37 - 43.
- [9] 徐燮渊, 俞受程, 曾逸闻, 等. 现代肿瘤放射治疗学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2000: 570 - 580.
- [10] 余 雷, 李鹤平, 黄勇慧, 等. 两种介入方法联合腔内放疗与根治术治疗宫颈癌的对比研究[J]. 当代医学, 2009, 15: 687 - 691.

(收稿日期:2011-09-28)

(本文编辑:俞瑞纲)