

论 著

文章编号:1005-2216(2003)07-0417-03

子宫内膜癌介入治疗前后癌组织的病理学改变

陈春林¹⁾ 刘萍¹⁾ 马奔¹⁾ 梁立治²⁾ 杜洪¹⁾ 刘佩鸣¹⁾ 谭道彩²⁾

【关键词】 子宫内膜癌 介入治疗 病理

【摘要】 目的 探讨子宫内膜癌介入治疗(盆腔动脉灌注化疗栓塞)前后的病理学改变。方法 对 1991 年 3 月至 2002 年 10 月 9 例子宫内膜癌患者实施术前介入治疗,抗癌药物选择 CBP、ADM 或 EPI;全部病例在灌注化疗(2/3 量抗癌药物)后,用携带有抗癌药物(1/3 量)的 KMG 或明胶海绵颗粒栓塞子宫动脉或髂内动脉。结果 9 例子宫内膜癌中 7 例在行 1~2 疗程的介入治疗后实施手术治疗,其中 5 例术后标本病理切片中可见大量坏死组织及淋巴细胞浸润,未见癌细胞,组织学完全缓解(HCR);1 例癌细胞绝大部分坏死仅见极少数残存变异的癌细胞,1 例癌组织部分坏死,1 例 IV 期的患者在 2 次介入治疗后失去手术机会,1 例 IV 期患者在阴道出血成功止血后 46 天死于脑转移。结论 介入治疗对子宫内膜癌具有较好的疗效,可使部分患者达到 HCR 的效果。

中图分类号:R71 文献标识码:A

Pathologic changes of endometrial carcinoma after interventional chemotherapy. Chen Chunlin*, Liu Ping, Ma Ben, et al. *Interventional Treatment Center of Obstetrics and Gynecology, Guangzhou First Municipal People's Hospital, Guangzhou 510180, China

【Key words】 Endometrial carcinoma Interventional chemotherapy Pathology

【Abstract】 **Objective** To evaluate the therapeutic effects, pathological changes of interventional chemotherapy on endometrial carcinoma before operation. **Methods** Nine cases of endometrial carcinoma were performed interventional therapy before operation with carboplatin, epirubicin or ADM, and all the cases were performed the arterial chemoembolization with KMG or gel-foam particles mixed with 1/3 total drug dose after 2/3 total drug dose perfusion through the bilateral feeding arteries. **Results** 7 of 9 endometrial carcinoma cases were performed operations after 1~2 times of interventional therapy. In these cases, 5 were found with mass necrosis and lymphocyte cells infiltration in the tumor tissue but with no carcinoma cells, which was noted as histological complete remission (HCR). One was observed few cancer cells and 1 with partial necrosis in the tumor tissue; 1 in IV phase was unresectable after twice uterine arterial chemotherapy, 1 of IV, 46 days after the vaginal bleeding successfully coagulated, died of cerebral metastasis. **Conclusion** The ultraselective intrapelvic arterial chemotherapy is effective for endometrial carcinoma. Some patients can reach HCR.

子宫内膜癌的常规治疗方法是手术、放疗和孕激素治疗,但近年来对化疗的研究已经获得重视,有学者认为子宫内膜癌是继滋养细胞肿瘤后第二种可以化疗解决的妇科恶性肿瘤^[1]。我们选择 9 例不同期别、不同细胞学类型的子宫内膜癌患者,实施术前介入治疗(盆腔动脉灌注化疗栓塞:经皮双髂内动脉或子宫动脉灌注化疗栓塞),取得一定的经验,并观察子宫内膜癌癌组织介入治疗前后的病理学改变。

1 资料与方法

1.1 临床资料

作者单位:1)广州市第一人民医院妇产科介入中心(510180),
2)中山医科大学肿瘤医院妇科(广州,510089)

1991 年 3 月至 2002 年 10 月我们对 9 例子宫内膜癌患者实施术前介入治疗,其中 1 例为 1991 年在中山大学肿瘤医院完成(子宫内膜样腺癌 IV 期,2 次介入治疗后失去手术机会),其余 8 例为 2000 年后的病例。患者年龄(46.2 ± 6.3)岁,均经病理证实。临床分期: I b 期 4 例, II a 期 2 例, II b 期 1 例, IV 期 2 例;细胞分化:内膜样腺癌 I 级 2 例,内膜样腺癌 II 级 2 例,内膜样腺癌 III 级 2 例,透明细胞癌 1 例,腺鳞癌 2 例。其中 I b 期子宫内膜癌细胞类型:腺鳞癌 1 例,透明细胞癌 1 例,内膜样腺癌 III 级 1 例,内膜样腺癌 I 级 1 例;7 例在介入后 14~21 天不等的时间内实施子宫内膜癌根治术,其中 1 例原计划行保守性介入治疗的子宫内膜癌 Ib 期患者,在行 2 次介入治疗后又决定行手术治疗。

1.2 方法

1.2.1 介入治疗方法 取单侧股动脉穿刺以 Seldinger's 技

术完成股动脉插管,将 5.0 F 猪尾型导管置腹主动脉分叉上 2cm 处(相当于 L₁₋₂水平),以每秒 10mL 的速度注射优维显 30mL,压力 136.1kPa,延迟 1s 摄取 DSA 影像,显示肿瘤部位及肿瘤供血动脉;然后根据 DSA 影像学表现选择 4.0~5.0F RS 或 RH 或 Cobra 导管,超选择插至髂内动脉前干或子宫动脉。其中:① 3 例患者因子宫动脉细小而实施经皮双髂内动脉前干灌注化疗栓塞,根据动脉化疗用药原则^[2,3]选用: EPI (表阿霉素, 60mg/m²)、CBP (卡铂, 300mg/m²),联合应用; CBP 以 5% GS 稀释, EPI 以 NS 稀释,液体总量 150~200mL,灌注时间 20min,以新鲜明胶海绵颗粒进行栓塞,其中 1 例患者使用经皮动脉导管药盒系统(port-catheter system, PCS)。② 6 例患者先行双侧子宫动脉上行支灌注化疗栓塞,再行子宫动脉主干栓塞,栓塞剂选用新鲜明胶海绵(5 例)、KMG(1 例)。化疗药物同前,部分患者加用博莱霉素 45mg 或 5-FU 0.5g。全部病例在灌注化疗(2/3 量抗癌药物)后,用携带有抗癌药物(1/3 量)的明胶海绵颗粒或 KMG 颗粒进行栓塞。本组总计插管 11 例次,其中 2 例插管 2 次,间隔 3~4 周。

1.2.2 病理 术前及介入治疗后 14~21 天行子宫内膜癌根治术时取子宫内膜癌组织行 HE 染色。1 例患者在术前及第二次介入治疗后 11 天行宫腔镜检查并取活检,其余术前标本为诊刮所获,术后病理为手术后子宫切除的标本;所有标本在光镜下观察癌细胞变化情况。

1.3 观察项目

1.3.1 病灶大体变化 1 例患者在介入治疗前后应用宫腔镜观察介入治疗前后宫腔内病灶的变化。

1.3.2 光镜下癌细胞的病理变化 观察介入治疗前后癌细胞的改变,包括癌细胞的变性、坏死、淋巴细胞的浸润、间质纤维化及异物肉芽肿的形成等。按林震琼氏组织学分级标准评定: I 级:肉眼及镜下均无肿瘤组织或肿瘤消失,可见纤维组织增生,即组织学完全缓解(HCR); II 级:肉眼未见肿瘤,镜下见肿瘤残留; III 级:肿瘤体积较小,边界清楚,明显坏死、变性伴纤维化,但仍有活跃生长的癌细胞; IV 级:肿瘤组织明显浸润,细胞增生活跃,形态与未经化疗者相似,或仅见轻度坏死。以 I~II 级为化疗有效。

1.3.3 DSA 影像学的表现 动态观察子宫内膜癌患者 DSA 造影表现,包括供血动脉、供血范围、肿瘤染色的大小、有无动静脉瘘等。

2 结果

2.1 介入治疗后再处理情况

9 例患者共接受 11 例次的术前化疗,其中 7 例在术后 14~21 天不等的时间内实施子宫内膜癌根治术,术中出血少。1 例 IV b 期脑转移的患者因持续阴道流血而行双侧子宫动脉灌注化疗栓塞术,术后成功止血,介入治疗后 46 天因脑转移而死亡。1 例 IV a 期患者,呈冰冻骨盆状,行一疗程双髂内动脉灌注化疗栓塞术后盆腔体征明显好转,已具备手术切除的条件,但为达到更好的效果再行一次介入治

疗,肿瘤未能如愿控制而失去手术机会行全量放疗,6 个月后死亡,其余病例目前均在访。

2.2 介入治疗前后病灶的大体变化

1 例子宫内膜样腺癌 I b 期的患者在介入治疗前后进行了宫腔镜检查。术前宫腔镜检查:宫腔 8.5cm,宫腔内右前壁肥厚的内膜向宫内呈结节状突出,色泽灰白,有光泽,表面未见明显的坏死和出血灶,宫腔内其它内膜未见异常,宫角及双侧输卵管开口清晰可见。在第二次介入治疗后 11 天再次行宫腔镜检查:宫腔 6.5cm,形态基本正常,左侧后壁较薄,宫腔内右侧壁菜花状赘生物,色灰黄,质脆,表面呈坏死样,无出血,宫腔内其它内膜未见异常,宫角及双侧输卵管清晰可见。

2.3 病理组织学的变化

9 例子宫内膜癌患者行动脉化疗后,7 例实施手术治疗,获得病理标本。对术后标本进行详细的病理学检查:5 例患者在病理学上癌细胞全部消失(子宫内膜样腺癌 II 级 2 例,子宫内膜样腺癌 III 级 1 例,透明细胞癌 1 例,腺鳞癌 1 例),在光镜下无存活的癌细胞,部分可见完整的腺体结构,部分腺体已经破裂,切片中见大量坏死组织及淋巴细胞浸润、间质纤维化及异物性肉芽肿形成,手术方式均为子宫动脉灌注化疗栓塞术;1 例子宫内膜样腺癌 I 级的患者在行两疗程介入治疗后行宫腔镜活检检查仅见极少残存的癌细胞,手术切除的子宫标本未见残存癌,手术方式为子宫动脉灌注化疗栓塞术;1 例子宫内膜腺鳞癌患者介入治疗后部分癌细胞坏死,残存的癌细胞形态变异,周围有纤维组织分割,大量的淋巴细胞、巨嗜细胞浸润,该例的手术方式为双髂内动脉灌注化疗栓塞术。

2.4 子宫内膜癌 DSA 影像学表现

2.4.1 早期病例 在早期的子宫内膜癌,由于癌灶局限于子宫内膜层,尚未对子宫肌层产生明显的浸润作用,癌灶的血流未出现明显的增加。因此,在 DSA 造影上未见明显的肿瘤染色征,甚至在个别绝经后的病例子宫动脉非常细小,以致无法辨认。

2.4.2 中晚期病例 主要表现为在动脉期可见子宫动脉明显增粗、扭曲;在实质期造影剂浓染,毛细血管网丰富,部分区域造影剂浓染,部分缺损,并出现造影剂延迟及滞留现象,周边毛糙形成明显的肿瘤染色,根据肿瘤浸润肌层的程度不同及造影剂在宫体的聚集范围不同,可较清楚地显示肿瘤的大小及浸润范围;出血的患者可见造影剂外溢。

3 讨论

子宫内膜癌的患病率近年逐渐增加,与宫颈癌相比,已趋于接近甚至超过。长期以来,在妇科肿瘤界存在着两种观点:①认为子宫内膜癌发展缓慢,恶性程度低,在治疗方面将手术治疗或手术加放射治疗放在首位。治疗效果从表面上看其五年治愈率徘徊在 70% 左右,这是由于子宫内膜癌发现较早,临床 I 期比例远远高于宫颈癌和卵巢癌,约占 70%~75%。如果将子宫内膜癌按不同的临床分期,分

别统计其生存率与相应期别的子宫颈癌和卵巢癌进行比较,并无显著差异。②认为手术和放疗是治疗子宫内膜癌的首选,而子宫内膜癌对化疗尤其是全身化疗不敏感,从而忽视了对子宫内膜癌化疗的系统研究。但在事实上,抗癌药物治疗子宫内膜癌已经取得了一些令人振奋的成绩,尤其在子宫内膜癌的动脉化疗方面成绩令人鼓舞。在妇科领域中,子宫内膜癌是继绒癌之后,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二种恶性肿瘤^[1]。

3.1 术式的组合

在手术方式的组合上,根据治疗目的的不同,采用不同的组合。

3.1.1 对于一次性的动脉化疗 子宫内膜癌的动脉化疗与子宫颈癌的动脉化疗有一定的区别,主要是病变的部位或病灶供血动脉的不同所致。子宫颈癌的病灶位于子宫颈部,病灶较少向子宫体部浸润,其血供来源于子宫动脉下行支,当病变向两侧主韧带浸润时,髂内动脉的其他分支参与供血,因此在对于宫颈癌实施介入治疗时,首先行子宫动脉下行支的灌注化疗栓塞,再行子宫动脉主干的灌注化疗栓塞,必要时行髂内动脉的灌注化疗栓塞。而子宫内膜癌不同,其病灶主要位于子宫体部,从内膜层开始,向子宫肌层浸润,在中晚期向子宫颈及卵巢浸润;根据其生物学特点,当子宫内膜癌局限于子宫时,应先行子宫动脉上行支的灌注化疗栓塞,然后再行子宫动脉主干的灌注化疗栓塞;当病变超出子宫的范围(包括向两侧宫旁浸润)时,应先行子宫动脉灌注化疗栓塞再行髂内动脉灌注化疗栓塞。

3.1.2 对于晚期病变 决定实施长期的持续动脉灌注化疗时,在实施首次子宫动脉灌注化疗后,不进行栓塞,一般将动脉药盒导管的头部留置在髂内动脉前干(高于子宫动脉的开口)。

3.1.3 对于实施术前新辅助化疗的病例 先行双子宫动脉上行支的灌注化疗栓塞,将子宫动脉栓塞后,将药盒导管置于髂内动脉前干,为术后的灌注化疗准备。

3.2 药物的选择

3.2.1 单一用药 在子宫内膜癌的全身化疗上,单一药物化疗是最早试用于治疗子宫内膜癌的方法,直到 1974 年 Donovan^[4]复习文献共收集到 126 例,采用 16 种药物;美国妇癌协作组(GOG)^[5]采用单一阿霉素治疗 49 例晚期癌或复发癌,Horton 等^[6]美国东部肿瘤协作组(ECOG)前瞻性研究阿霉素和环磷酰胺单一药物治疗晚期癌和复发癌,认为 ADM、CBP、DDP、5-FU、CTX 等对子宫内膜癌具有一定的疗效。

3.2.2 联合用药 其他文献报道以顺铂联合阿霉素、环磷酰胺或不用环磷酰胺静脉用药治疗晚期癌和转移的子宫内膜癌的经验,这种以顺铂为基础的联合用药方案的客观有效率为 33%~47%。

由于动脉化疗的特殊性,我们在选择抗癌药物时以 ADM、CBP、DDP、5-FU 为主,而 CTX 适合静脉化疗。

3.3 栓塞剂的选择

子宫内膜癌实施介入治疗时,在灌注化疗的同时根据情况可行动脉栓塞治疗,栓塞剂的选择根据术式的不同有所区别。如果采用髂内动脉栓塞还是以新鲜明胶海绵颗粒为好,以免造成严重的并发症。而在实施子宫动脉上行支或子宫动脉栓塞时对栓塞剂的要求较严格,由于癌灶大部分或全部位于子宫内,因此为达到较好的疗效,宜选择永久性栓塞剂。可选择的栓塞剂包括 KMG、PVA 颗粒,两者相比较而言,KMG 在栓塞时较为容易。

3.4 介入治疗的意义

对子宫内膜癌实施介入治疗是有一定的适应证,总的原则是对具有高危因素的子宫内膜癌在允许的情况下使用。高危因素包括:①中晚期的子宫内膜癌,不具备手术条件或周边有微小转移灶;②细胞分化不良的子宫内膜癌;③患者年轻未生育,强烈要求保留生育功能。

术前介入治疗的意义:①于早期治疗术前已存在的微小转移和亚临床灶,控制术中、术后转移;在肿瘤各级血管、淋巴管未被损伤之前给药,提高局部药物浓度,达到高效杀伤作用,缩小原发灶,降低手术并发症并为判定和选择抗癌药物提供依据。②使无法手术的患者获得手术机会。③为年轻有生育要求的患者提供保留生育功能的机会。

本组资料对 9 例不同类型、不同期别的子宫内膜癌患者实施介入治疗,虽然 7 例获得良好的效果,但这仅仅是一个初步的尝试。由于病例数较少,进一步的效果尚需继续观察,还需更多的临床实践来证实。必须明确的是子宫内膜癌已经有了较好的治疗方法,即使有足够的证据显示动脉化疗后癌细胞已经全部坏死,但在可能的情况下,继之切除病变子宫仍然是优先选择。动脉化疗作为一种有效的辅助治疗方法,与其他治疗方法协同,对提高子宫内膜癌患者生存率、改善患者生活质量,有着重要的作用。

参 考 文 献

- 曹泽毅 主编. 妇科肿瘤学. 北京:北京出版社,1998. 766
- 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研究. 中华妇产科杂志,1995,30(5):298
- 陈春林,刘佩鸣,梁立治,等. 不同途径盆腔动脉灌注化疗组织血浆中铂浓度研究. 中国实用妇科与产科杂志,1998,14(11):357
- Donovan JF. Nonhormonal chemotherapy of endometrial adenocarcinoma: a review. Cancer, 1974, 34(7):1587
- Thigpen JT, Buchsbaum HJ, Mangan C, et al. Phase II trial of adriamycin in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. Cancer Treat Rep, 1979, 63(1):21
- Horton J, Begg CB, Arseneault J, et al. Comparison of adriamycin with cyclophosphamide in patients with advanced endometrial cancer. Cancer Treat Rep, 1978, 62(2):159