

宫颈癌腹腔镜手术的进展研究

曾 娜¹综述,熊正爱^{2△}审校(1. 重庆医科大学附属第二临床学院 400016;
2. 重庆医科大学附属第二医院 400016)

【关键词】 宫颈癌; 腹腔镜; 根治性子宫切除术; 淋巴结清扫

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.18.049 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)18-2344-03

在亚洲,宫颈癌是女性下生殖道最常见的恶性肿瘤之一。宫颈癌的主要治疗方式是手术,目前,腹腔镜手术方式主要有腹腔镜根治性子宫切除(laparoscopic radical hysterectomy,LRH)加盆腔淋巴结清扫术、腹腔镜辅助阴式根治性子宫切除术(laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy,LARVH),并可用于早期无生育要求的宫颈癌妇女。对于宫颈癌早期希望保留生育的妇女,阴道根治性宫颈切除术(VRT)结合腹腔镜下盆腔淋巴结清扫术或腹腔镜根治性宫颈切除术(laparoscopic radical trachelectomy,LRT)已成为一个安全、合理的选择。一些学者还对机器人手术、保留生育、神经的根治术进行了评价。但目前对于局部晚期宫颈癌腹腔镜治疗的研究较少,其治疗效果及安全性尚不明确。

1 宫颈癌手术发展史

1.1 1878 年 Freund 以剖腹手术切除子宫治疗宫颈癌。1901 年 7 月, Schauta 在改良 Schuchardt 术式基础上创立了经典的经阴道广泛性子宫切除术(Schauta 手术),但由于仍需经腹腔进行盆腔淋巴结切除,故曾一度被经腹腔镜手术取代。1905 年 Wertheim 改良了经腹宫颈癌根治术,成为 Wertheim 术式的奠基者。后来, Wertheim 术式在全球广为流行,是当今宫颈癌根治术的基本手术方式。20 世纪 30~60 年代, Boston 外科医师 Meigs 改良了 Wertheim 手术,至此,宫颈癌根治术确立为根治性子宫切除与常规盆腔淋巴结清扫,史称 Wertheim-Meigs 手术,被奉为经典应用至今^[1]。1962 年,张其本应用阴道内广泛性子宫切除术合并腹膜外淋巴结清扫术治疗较晚期宫颈癌患者,取得满意效果。20 世纪 50 年代末,张其本结合各家长处把宫颈癌腹式广泛性根治手术作了改良。1960 年上海仁济医院曾报道了宫颈癌经阴道根治术的结果。但由于经阴道手术缺乏合适的教材和教学方法,未能继续促进该术式发展。

1.2 在过去 20 年中,腹腔镜肿瘤外科逐渐兴起。1991 年 Querleu 等以及 1992 年 Dargent 等,先后提出腹腔镜盆腔淋巴结清扫术,使根治性阴道式子宫切除术重见曙光。后有学者 Nezhat、Spirtos 等分别发表有关腹腔镜根治性子宫切除的论文。1994 年, Dargent 等开始实施阴道根治术和腹腔镜下盆腔淋巴结清扫术,效果尚可。2005~2007 年国外 Possover 等^[2]、国内张晓梅等^[3]相继报道了腹腔镜下淋巴结清扫术的手术效果,均达满意的程度。

综上所述,宫颈癌的经典术式是 Wertheim-Meigs 手术,目前已广泛应用于临床,阴道式手术在腹腔镜用来行盆腔淋巴结清扫后又重新被认识。而随着腹腔镜越来越广泛地应用于外科手术,其优势和前景使妇产科医师意识到,在不久的将来,腹腔镜在早期宫颈癌的诊治中将扮演一个更加重要的角色。

2 腹腔镜根治性子宫切除术与开腹的比较

2.1 手术结果的比较 最新的一些研究,如 Van de Lande 等^[4]、Malzoni 等^[5]一致报道 LRH 较经腹根治性子宫切除术

(open radical hysterectomy, ORH)手术时间长。Lee 等^[6]发现 LRH 组输血量较 ORH 低; Nam 等^[7]、Malzoni 等^[5]的研究显示术后住院时间、平均出血量上 LRH 更具优势。Van de Lande 等^[4]还报道盆腔淋巴结清除数之间 LRH 与 ORH 无明显差异。Köhler 等^[8]对 650 例行腹腔镜下盆腔和(或)腹腔主动脉旁淋巴结切除术,发现经过大约 20 例手术学习,即可达到较恒定的盆腔淋巴结切除数目 16.9~21.9 个。Chong 等^[9]回顾分析 100 例患者,按手术时间将前 50 例与后 50 例分为第 1 组和第 2 组,结果显示第 2 组较第 1 组手术时间显著下降、盆腔和主动脉旁淋巴结清扫数目增多。由此认为,腹腔镜手术具有创伤小及视野开阔、清晰的特点,又可避免开腹手术创口大而造成的盆、腹腔粘连,住院时间短、失血输血量少,手术时间长,手术彻底。但手术的最终结果还与术者的经验和水平有很大关系。

2.2 术中术后并发症 Nam 等^[7]报道 LRH 与 ORH 术中并发症的发生率在两组相似,术后并发症发生率 LRH 组明显低于 ORH 组($P<0.01$)。Lee 等^[6]、Van de Lande 等^[4]研究发现 LRH 的手术并发症与 ORH 差异无统计学意义。Malzoni 等^[5]发现腹腔镜组手术并发症低于开腹组; Chong 等^[9]发现后 50 例患者较前 50 例患者术中和术后并发症发生率大大下降。

综上所述, LRH 能否降低手术并发症无统一结论,这可能跟研究者对并发症的定义以及手术经验高低不同有关,例如,因不同报道关于尿潴留的定义不同,不同研究间尿潴留的发生率难以比较,不同级别的手术医师术中损伤血管、输尿管的概率也不同,故需要更多的高质量研究来证实。

2.3 远期预后 Nam 等^[7]报道了 LRH 组的复发风险不比 ORH 组的高,即使在肿瘤直径大于 2 cm 的患者 LRH 组复发风险或死亡风险也不比 ORH 组高。Nam 等^[7]、Van de Lande 等^[4]还一致报道即使随访 5 年, LRH 和 ORH 组的无复发生存率差异无统计学意义。最近多数研究来看, LRH 和 ORH 的无病生存率差异无统计学意义,与之前的报道结论相同,在腹腔镜手术的安全性方面给予了重要临床证据的支持,但因多数研究中患者的肿瘤分期并非一致,仍需要更多肿瘤大小、分期等相似的研究来进一步证明这一结论。

3 腹腔镜辅助阴道式根治性子宫切除术与开腹手术的比较

Mehra 等^[10]发现阴道根治性子宫切除术与腹腔镜盆腔淋巴结清扫术是可行的,病死率方面是安全的,并具有低发病率,但并发症多。Maestri 等比较了经阴道根治性子宫切除术后腹膜外或腹腔镜的淋巴结清扫,发现平均切除淋巴结的数量上其与腹膜外组相差不大。Naik 等^[11]认为 LARVH 手术有短期好处,但 LARVH 根治性不如 RAH 彻底,需要严格的选择患者和限制于较小的肿瘤。Steed 等^[12]均认为 LARVH 在早期宫颈癌是合适的 RAH 替代品,有良好的安全性,术后恢复时间更短、生存结果类似。

就目前研究来看,自从有了腹腔镜盆腔淋巴结清扫术,阴道式根治性子宫切除术在可行性、术后恢复及短期生存结果方面有优势,但在手术并发症、手术彻底性及远期预后方面还不尽令人满意。

4 机器人辅助的宫颈癌根治术

2006 年 Sert 和 Abeler^[13]报道了 IB₁ 期宫颈癌在 daVinci 机器人系统辅助下完成腹腔镜根治性子宫切除术,效果甚好。最近, Tinelli 等^[14]报道机器人辅助的根治性子宫切除术平均手术时间比 LRH 短($P < 0.05$),平均失血量、住院天数、复发率两者差异无统计学意义。Bogges 等^[15]、Ko 等^[16]均报道机器人辅助的根治性子宫切除术较 ORH 术中出血少、手术时间短、淋巴结清扫数多,术后并发症的发生率两者差异无统计学意义。Kruijdenberg 等^[17]研究结果也显示,机器人辅助手术和 LRH 是同样足够和可行的。Magrina 等^[18]发现机器人辅助的根治性子宫切除术与 ORH 操作时间比腹腔镜短,失血量、失血率和住院时间腹腔镜和机器人比开腹明显减少。

目前研究认为机器人手术是一种很有前途的新的手术方法,值得进一步研究。但机器人手术造价高,患者花费大,对医师要求高。若结合住院时间的缩短来降低这个重要部分的成本尚且具有一定可行性,且其适应证和远期疗效尚需要大量病例进行总结。

5 保留生育功能的宫颈癌腹腔镜手术

根治性子宫颈切除术,于 1994 年由法国 Dargent 等提出。刘开江等^[19]发现对于希望保留生育功能的早期宫颈癌患者,腹腔镜保留生育的根治性切除术和淋巴结清扫术是可行的。Kim 等^[20]、Burnett 等^[21]也认为阴道根治性宫颈切除术及盆腔淋巴清扫术可保留患者生育能力,且复发率低。

目前,国内外已有有关宫颈根治术有效性及安全性评价的报道,多数学者认为它能达到与传统宫颈癌根治术同样的效果,保留了生育能力,为渴望生育的早期宫颈癌患者开辟了一条新的治疗途径,但关键要注意手术适应证的把握。国外已有学者提出更保守、手术范围更小的针对早期宫颈癌的保留生育功能手术。对符合手术指征 FIGO 分期 IA₂~IB₁ 期,区域淋巴结无转移者,仅行宫颈大锥切或单纯宫颈切除术治疗,其疗效需待大样本量的临床研究进一步探讨。

6 腹腔镜保留神经功能的宫颈癌手术

Park 等^[22]发现腹腔镜神经保留根治性子宫切除术(NSRH)治疗 FIGO(国际妇产科联盟)IB 期宫颈癌与开腹的 NSRH 相比膀胱功能恢复早,不影响根治性手术,但更易发生泌尿系统并发症,且手术时间长、失血多。Liang 等^[23]报道了一种筋膜间隙的解剖技术来保留骨盆内脏神经,平均手术时间、失血量上腹腔镜 NSRH 并不处于劣势,残余尿量少于 50 mL 腹腔镜 NSRH 组手术时间更短($P < 0.05$),膀胱功能恢复 0~1 级的在腹腔镜 NSRH 组更多,平均随访 22.3 个月(5~42 个月),并没有患者有复发或转移。

Kockel 等提出保留神经概念,现逐渐发展为不仅保留韧带的部分神经及神经丛,而且还尽量保留盆腔自主神经和神经丛。腹腔镜下神经保留技术(如保留下腹下神经)可降低膀胱损伤和对排便功能影响。目前最新研究认为该技术是安全、可行的,容易被人们接受,排尿能恢复满意。但关于是否会降低肿瘤切除的彻底性,以及对患者复发率与生存率等方面的影响需要更多前瞻性随机研究来证实。

7 腹腔镜在局部晚期宫颈癌中的应用

宫颈癌每年在全世界大约有 500 000 新病例,其中大部分被发现时已是局部晚期。最近有各方面研究报道了腹腔镜在局部晚期宫颈癌的研究结果。Ramirez 等^[24]研究发现腹膜外

腹腔镜主动脉旁淋巴结清扫术是安全、可行的,且局部晚期宫颈癌患者的手术分期应在计划放疗和化疗前考虑。Zanvettor 等^[25]报道通过腹腔镜外科分期可以更好地确定淋巴结状态,而使局部晚期宫颈癌的患者有更合适的辅助治疗。Hong 等^[26]报道腹腔镜外科分期指导下的放射治疗在局部晚期宫颈癌上并没有表现出生存受益,尽管 RT 基于不准确的影像学结果,需要进一步研究找寻新的方法来克服这种不准确和改善生存的结果。

鉴于目前研究,可看到腹腔镜在治疗局部晚期宫颈癌方面的可能性。而腹腔镜外科分期对局部晚期宫颈癌患者生存方面的好处尚有争议,需大量的临床研究资料来证明。

8 小 结

总之,大多数研究发现腹腔镜宫颈癌根治术与开腹宫颈癌根治术相比有失血量更少、住院时间更短和胃肠功能恢复更快的特点。腹腔镜辅助阴道式子宫切除术具有安全、可行、术后恢复快的优势,生存结果也与开腹类似,但需严格选择患者和限制于较小的肿瘤。机器人技术比开腹手术行根治性子宫切除更可取,但手术造价高,花费大,且需进一步的前瞻性研究来确定手术的普遍性和肿瘤学成果。根治性宫颈切除术有较好的疗效和保留生育功能的能力,其有严格入选标准,对手术医生的技术及经验要求都较高。腹腔镜在治疗局部晚期宫颈癌方面具有可能性,但腹腔镜外科分期对局部晚期宫颈癌患者生存方面的好处尚有争议,需更多的前瞻性随机多中心研究来证明。

参考文献

- [1] 耿毅. 宫颈癌手术百年发展历程[J]. 肿瘤学杂志, 2004, 10(5): 289-292.
- [2] Possover M, Quakelllack J, Chiantera V. The LANN technique to reduce postoperative functional morbidity in laparoscopic radical pelvic surgery[J]. J Am Coll Surg, 2005, 201(6): 913-917.
- [3] 张晓梅, 刘东辉, 崔满华. 根治性子宫颈切除术的临床进展[J]. 中国妇幼保健研究, 2007, 18(1): 60-62.
- [4] Van de Lande J, von Mensdorff-Pouilly S, Lettinga RG, et al. Open versus laparoscopic pelvic lymph node dissection in early stage cervical cancer: no difference in surgical or disease outcome[J]. Int J Gynecol Cancer, 2012, 22(1): 107-114.
- [5] Malzoni M, Tinelli R, Cosentino F, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy versus abdominal radical hysterectomy with lymphadenectomy in patients with early cervical cancer: our experience[J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(5): 1316-1323.
- [6] Lee EJ, Kang H, Kim DH. A comparative study of laparoscopic radical hysterectomy with radical abdominal hysterectomy for early-stage cervical cancer: a long-term follow-up study[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011, 156(1): 83-86.
- [7] Nam JH, Park JY, Kim DY, et al. Laparoscopic versus open radical hysterectomy in early-stage cervical cancer: long-term survival outcomes in a matched cohort study[J]. Ann Oncol, 2012, 23(4): 903-991.
- [8] Köhler C, Klemm P, Schau A, et al. Introduction of transperitoneal lymphadenectomy in a gynecologic oncology center: analysis of 650 laparoscopic pelvic and/or paraor-

- tic transperitoneal lymphadenectomies[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 95(1): 52-61.
- [9] Chong GO, Park NY, Hong DG, et al. Learning curve of laparoscopic radical hysterectomy with pelvic and/or para-aortic lymphadenectomy in the early and locally advanced cervical cancer: comparison of the first 50 and second 50 cases[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19(8): 1459-1464.
- [10] Mehra G, Weekes A, Vantrappen P, et al. Laparoscopic assisted radical vaginal hysterectomy for cervical carcinoma: morbidity and long-term follow-up[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2010, 36(3): 304-308.
- [11] Naik R, Jackson KS, Lopes A, et al. Laparoscopic assisted radical vaginal hysterectomy versus radical abdominal hysterectomy—a randomised phase II trial: perioperative outcomes and surgicopathological measurements [J]. *BJOG*, 2010, 117(6): 746-751.
- [12] Steed H, Rosen B, Murphy J, et al. A comparison of laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy and radical abdominal hysterectomy in the treatment of cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 93(3): 588-593.
- [13] Sert BM, Abeler VM. Robotic—assisted laparoscopic radical hysterectomy (Piver type III) with pelvic node dissection V case report [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2006, 27(5): 531-533.
- [14] Tinelli R, Malzoni M, Cosentino F, et al. Robotics versus laparoscopic radical hysterectomy with lymphadenectomy in patients with early cervical cancer: a multicenter study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(9): 2622-2628.
- [15] Boggess JF, Gehrig PA, Cantrell L, et al. A case-control study of robot-assisted type III radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection compared with open radical hysterectomy[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 199(4): 357e1-357e7.
- [16] Ko EM, Muto MG, Berkowitz RS, et al. Robotic versus open radical hysterectomy: a comparative study at a single institution[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 111(3): 425-430.
- [17] Kruijdenberg CB, van den Einden LC, Hendriks JC, et al. Robot-assisted versus total laparoscopic radical hysterectomy in early cervical cancer, a review[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 120(3): 334-339.
- [18] Magrina JF, Kho RM, Weaver AL, et al. Robotic radical hysterectomy: comparison with laparoscopy and laparotomy[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 109(1): 86-91.
- [19] 刘开江, 刘青, 韩娜娜, 等. 腹腔镜下保留生育功能宫颈癌根治术治疗早期子宫颈癌的近期临床疗效[J]. *中国医学科学院学报*, 2011, 33(4): 436-439.
- [20] Kim JH, Park JY, Kim DY, et al. Fertility-sparing laparoscopic radical trachelectomy for young women with early stage cervical cancer[J]. *BJOG*, 2010, 117(3): 340-347.
- [21] Burnett AF, Roman LD, O'Meara AT, et al. Radical vaginal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy for preservation of fertility in early cervical carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 88(3): 419-423.
- [22] Park NY, Chong GO, Hong DG, et al. Oncologic results and surgical morbidity of laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy in the treatment of FIGO stage IB cervical cancer: long-term follow-up[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(2): 355-362.
- [23] Liang Z, Chen Y, Xu H, et al. Laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy with fascia space dissection technique for cervical cancer: description of technique and outcomes[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 119(2): 202-207.
- [24] Ramirez PT, Jhingran A, Macapinlac HA, et al. Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer: a prospective correlation of surgical findings with positron emission tomography/computed tomography findings[J]. *Cancer*, 2011, 117(9): 1928-1934.
- [25] Zanvettor PH, Filho DF, Neves AR, et al. Laparoscopic surgical staging of locally advanced cervix cancer (IB2 to IVA): initial experience [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 120(3): 358-361.
- [26] Hong DG, Park NY, Chong GO, et al. Survival benefit of laparoscopic surgical staging-guided radiation therapy in locally advanced cervical cancer [J]. *J Gynecol Oncol*, 2010, 21(3): 163-168.

(收稿日期: 2012-02-24)

阴沟肠杆菌引起碳青霉烯类抗菌药物耐药及传播的机制研究进展

沈一芳 综述, 叶光勇 审校(浙江大学附属妇产科医院检验科, 杭州 310006)

【关键词】 碳青霉烯类; 阴沟肠杆菌; 抗菌药物; 耐药

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2012. 18. 050 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)18-2346-03

阴沟肠杆菌耐药机制十分复杂, 且多种耐药机制可协同作用, 造成阴沟肠杆菌耐药水平高及多重耐药的现象。作者对 AmpC β 内酰胺酶(AmpC)、超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)、碳青霉烯酶的产生, 主动外排系统的地位, 药物作用靶位及突变方式的差异等进行综述, 来为临床合理用药及探求防治阴沟肠杆菌耐药的途径提供依据。

1 碳青霉烯酶的产生

碳青霉烯酶是指对亚胺培南、美洛培南等碳青霉烯类抗菌

药物有较强水解作用的一类 β 内酰胺酶。现已发现的碳青霉烯酶属于 Ambler 分子分类中的 A、B、D 类。B 类为金属酶, A、D 类为丝氨酸酶, 在肠杆菌科细菌中, 主要的是 A 类酶和 B 类酶组成。碳青霉烯酶编码基因可以由染色体介导, 染色体介导很少在不同的菌属间传播; 也可以定位在质粒、整合子等可转移的基因元件上, 通过质粒或转座子在不同菌种间传播。

1.1 A 类碳青霉烯酶 Nmc-A 是第一个被证实的碳青霉烯酶。在 1990 年分离的 1 株阴沟肠杆菌中发现, 该菌来自 1 例