

■技术·思维

妊娠滋养细胞肿瘤的治疗策略(下)

□李灿宇

高危GTN患者的治疗
高危GTN患者是指预后评分≥7分或ⅣGTN期患者。
1.化疗。2021年FIGO指南推荐高危GTN患者首选EMA-CO方案(依托泊苷+甲氨蝶呤+更生霉素+长春新碱+环磷酰胺),停止化疗的指征为血人绒毛膜促性腺激素水平正常后巩固化疗3个~4个疗程,必要时联用手术、放疗等手段。
高危GTN患者的化疗方案首选EMA-CO方案,或中国学者制订的以氟尿嘧啶/氟尿苷为基础的FAV方案(氟尿嘧啶/氟尿苷+更生霉素+长春新碱)和FAEV方案(氟尿嘧啶/氟尿苷+更生霉素+依托泊苷+长春新碱)。应用这些方案治疗高危GTN患者和耐药GTN患者,完全缓解率高达80%以上。

对于极高危(预后评分>12分)GTN患者,专家建议初始治疗可以直接选用EMA/EP方案(依托泊苷+甲氨蝶呤+更生霉素/依托泊苷+顺铂)。其他可选择二线化疗方案,包括TE/TP方案(紫杉醇+依托泊苷/紫杉醇+顺铂)、FA方案(氟尿苷+更生霉素)、FAEV方案、ICE方案(异环磷酰胺+顺铂/卡铂+依托泊苷)、MBE方案(甲氨蝶呤+博来霉素+依托泊苷)、BEP方案(博来霉素+依托泊苷+顺铂)等。

在脑转移患者中,甲氨蝶呤输注量增加到每平方米体表面积1克,更有助于药物穿过血脑屏障。一些医学中心使用鞘内注射甲氨蝶呤,取得了较好的治疗效果。
对有脑转移者,可考虑:1.增加甲氨蝶呤和甲酰四氢叶酸的剂量。2.考虑头部放疗,头部立体定向放疗±鞘内注射甲氨蝶呤或者全脑放疗(总量30戈瑞。分割成15次,每次2.0戈瑞)。对广泛转移且预后评分>12分者,可考虑先给予低剂量依托泊苷和顺铂诱导化疗,1个~3个疗程后再予以EMA-CO方案化疗。

3.放疗。放疗作为GTN化疗后的辅助治疗方法之一,可用于脑转移、胸部、盆腔残存病灶或耐药灶的治疗。
4.免疫治疗。近年来,免疫检查点抑制剂(程序性细胞死亡配体1),和T细胞抑制性受体(程序性死亡蛋白1),在耐药或难治性GTN的治疗中取得了较好的效果。北京协和医院向阳团队对高危CTN患者进行免疫治疗,取得了令人满意的疗效。这个团队研究了卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗高危复发的GTN患者的有效性和安全性,发现完全缓解率为50%,副反应可耐受,未见4级或5级不良反应。

2.手术。手术在高危GTN患者的综合治疗中有着重要作用。约50%的高危转移性GTN患者需要在化疗的基础上进行辅助手术,才能得到治愈。手术方式包括子宫切除术、肺切除术、子宫病灶切除术、小肠切除术和选择性子宫动脉栓塞术。手术应尽可能在化疗的基础上,血人绒毛膜促性腺激素达到或接近正常水平时进行。对于年轻女性,可保留其卵巢和(或)生育功能。术后,这类患者可继续化疗,完成巩固疗程。

2.手术。手术在高危GTN患者的综合治疗中有着重要作用。约50%的高危转移性GTN患者需要在化疗的基础上进行辅助手术,才能得到治愈。手术方式包括子宫切除术、肺切除术、子宫病灶切除术、小肠切除术和选择性子宫动脉栓塞术。手术应尽可能在化疗的基础上,血人绒毛膜促性腺激素达到或接近正常水平时进行。对于年轻女性,可保留其卵巢和(或)生育功能。术后,这类患者可继续化疗,完成巩固疗程。

2.手术。手术在高危GTN患者的综合治疗中有着重要作用。约50%的高危转移性GTN患者需要在化疗的基础上进行辅助手术,才能得到治愈。手术方式包括子宫切除术、肺切除术、子宫病灶切除术、小肠切除术和选择性子宫动脉栓塞术。手术应尽可能在化疗的基础上,血人绒毛膜促性腺激素达到或接近正常水平时进行。对于年轻女性,可保留其卵巢和(或)生育功能。术后,这类患者可继续化疗,完成巩固疗程。

中间型滋养细胞肿瘤的治疗

中间型滋养细胞肿瘤主要包括胎盘部位滋养细胞肿瘤和上皮样滋养细胞肿瘤。由于缺乏特异性的临床表现和敏感性的肿瘤标志物,胎盘部位滋养细胞肿瘤和上皮样滋养细胞肿瘤的诊断过程相对复杂。胎盘部位滋养细胞肿瘤和上皮样滋养细胞肿瘤的治疗都是以手术为主,病灶局限于子宫时进行子宫切除术,有子宫外转移或侵袭时需同时切除可切除的病灶,并根据预后不良因素制订辅助化疗方案。胎盘部位滋养细胞肿瘤和上皮样滋养细胞肿瘤对化疗的敏感性均较差,化疗耐药仍然是预后不良的重要因素。胎盘部位滋养细胞肿瘤和上皮样滋养细胞肿瘤均是非常罕见的滋养细胞肿瘤。在妊娠人群中,GTN的发病率为1/10万。

胎盘部位滋养细胞肿瘤的临床症状隐匿,常见症状为停经和不规则阴道流血。部分胎盘部位滋养细胞肿瘤患者可能由于病灶侵犯大血管而出现阴道大量流血,部分胎盘部位滋养细胞肿瘤患者以转移部位症状为首发表现。上皮样滋养细胞肿瘤的临床表现同样缺乏特异性。值得关注的是,胎盘部位滋养细胞肿瘤患者和上皮样滋养细胞肿瘤患者的血人绒毛膜促性腺激素都具有轻度升高甚至不高的特点,这有助于辅助临床诊断。当然,最后都需要对标本进行病理检查,以明确诊断。

由于缺乏前瞻性或随机临床试验,以及缺乏化疗耐药的特性研究,手术是胎盘部位滋养细胞肿瘤的主要治疗手段,既可明确诊断,又可实施治疗,切除病灶。2022年NCCN指南提出,对于病灶局限者,推荐进行全子宫双侧输卵管切除术±盆腔淋巴结活检;对于病灶较大、浸润较深者,应进行盆腔淋巴结活检。即使是临床I期患者,也会发生盆腔淋巴结转移,概率为5%-15%。在子宫外转移的患者需要进行肿瘤细胞减灭术,手术切除子宫,还要尽量切除子宫外的转移灶。

胎盘部位滋养细胞肿瘤转移至卵巢的概率很低,仅有个别研究报道胎盘部位滋养细胞肿瘤转移至卵巢。由于胎盘部位滋养细胞肿瘤化疗的敏感性差,为了治疗彻底,必要时切除卵巢是保证疗效的方法之一。但是,术前要根据患者的年龄、分期、转移情况、生育需求、生理状态等进行综合评估,同时要

考虑患者的卵巢癌家族史,再决定是否进行卵巢切除术。对于卵巢表面无异常或无卵巢癌家族史的年轻女性,可保留卵巢。
如果胎盘部位滋养细胞肿瘤患者要保留生育能力,在肿瘤病变局限时可考虑接受刮宫、宫腔镜切除和化疗等保守治疗。存在弥漫性病变或有不良预后因素的患者不适合接受保留生育功能的手术。关于上皮样滋养细胞肿瘤患者保留生育功能的手术报道极少。
2020年NCCN指南更新了给药方案,并增加了以下针对耐药甲氨蝶呤高危GTN及中间型滋养细胞肿瘤的有效治疗方案或药物:1.以氟尿嘧啶为基础的方案。2.以卡培他滨为基础的方案。3.吉西他滨+顺铂。以上属于“在特定条件下有效”的治疗方案。
2022年NCCN指南删除了某些情况下有用的方案中“以氟尿嘧啶为基础的方案、吉西他滨+卡铂方案”。

总而言之,侵袭性葡萄胎和绒毛膜癌的治疗以化疗为主,少数情况下结合手术、放疗、免疫治疗等手段。胎盘部位滋养细胞肿瘤和上皮样滋养细胞肿瘤由于缺乏特异性的临床表现和敏感性的肿瘤标志物,诊断过程相对复杂。胎盘部位滋养细胞肿瘤和上皮样滋养细胞肿瘤的治疗以手术为主,病灶局限于子宫时进行子宫切除术,有子宫外转移或侵袭时需要同时切除可切除的病灶,根据预后不良因素制订辅助化疗方案。
(作者供职于河南省郑州大学第三附属医院)

河南省甲状腺外科学学科的发展研究

□卢秀波 吕伟华

甲状腺癌是目前常见的内分泌恶性肿瘤之一,也是发病率增长最快的实体肿瘤。目前,随着经济水平的提高、健康体检检查意识的提升、超声影像学诊断水平的提高及超声引导下甲状腺细针穿刺活检在临床上的普及,越来越多的甲状腺癌患者被发现。在临床上,对甲状腺癌应坚持早发现、早治疗的原则。因为甲状腺癌对放疗和化疗均不敏感,外科手术仍是首选的治疗方法。
多年来,通过术前精准诊断、外科手术治疗规范化、新技术的应用及术后规范化个体化随访,河南省甲状腺癌患者的5年生存率大幅上升。

甲状腺肿瘤的基因检测
随着介入技术的逐渐成熟,超声引导下甲状腺细针穿刺活检作为一种微创诊断技术,可以用于甲状腺结节性质的鉴别提供诊断依据。利用细针对甲状腺结节进行穿刺,获取细胞成分,通过细胞学诊断对目标病灶的性质进行判断。超声引导下细针穿刺活检在国内开展得相对较晚。2018年,国内相关专家讨论后,制订了《超声引导下甲状腺结节细针穿刺活检专家共识及操作指南(2018版)》。这对进一步规范这项技术的应用和发展具有指导意义。
病理诊断是疾病诊断的金标准。然而,由于不同的穿刺医生存在技术水平差异或不同的病理学医生存在阅片能力差异,因此可能出现甲状腺细针穿刺活检仍不能确定良性、恶性的情

况。此时,分子病理学诊断成为细胞病理学诊断的一种补充。自从在甲状腺癌患者中首次发现BRAF基因(一种原癌基因)突变以来,人类在不断的甲状腺肿瘤诊疗实践中获得了丰富的经验,认为BRAF基因突变对甲状腺癌具有很强的特异性。最新研究结果表明,甲状腺癌还经常涉及其他基因突变。若在甲状腺结节中发现这些基因突变,则提示甲状腺癌,并有助于改善大部分细胞学病理学诊断不确定患者的临床管理。因此,基因检测已经由单基因时代进入多基因时代。
河南省2018年全面引进BRAF基因V600E(是BRAF基因中最容易突变的一个位点)检测技术,用于甲状腺结节的良性、恶性判断。
智慧医疗助力破解甲状腺外科手术难题
对于甲状腺手术而言,神经损伤、甲状旁腺损伤和术后出血是其三大手术并发症,避免上述并发症的发生极为重要。随着科学技术的进步,术中神经监测技术、纳米碳负显影和示踪技术等新技术的出现,使甲状腺手术更加精准、安全。
术中神经监测技术
甲状腺手术喉返神经损伤的发生率为0.3%~15.4%。术中神经监测技术能大大降低神经损伤的发生率。
中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会自2015年开始承担在河南省内培训及推广术中神经监测技术在甲状腺手术中的应用工作。在

这项工作中,河南省医学会甲状腺外科学分会积极配合,取得了良好效果。目前,术中神经监测技术已在全省范围内得到广泛应用。
纳米碳负显影和示踪技术
由于甲状腺解剖结构的特殊性,甲状旁腺功能及血供受损是甲状腺手术主要的并发症之一。智慧医疗的出现,为术中原位保护甲状旁腺功能及血供提供了技术支撑。纳米碳负显影和示踪技术可以精确地保护甲状旁腺功能并实现淋巴结清扫的彻底性。在超声引导下对淋巴结进行定位,以减少术中甲状旁腺损伤,以及术后甲状旁腺功能低下的发生。
河南省术中甲状旁腺功能保护研究团队按照精准识别—精准保护—精准手术的思路,从智能识别甲状旁腺入手,积极引入新设备和新技术,在国内率先将近红外自体荧光成像技术应用于甲状腺手术,对术中精准保护甲状旁腺功能有显著效果。为了普及这项新技术,河南省医学会甲状腺外科学分会举办近红外自体荧光成像技术培训班,进一步规范甲状腺手术,以便术中能更好地保护甲状旁腺功能。
能量器械
能量器械的应用大大提高了甲状腺手术的效率。可以说,电刀、双极高频电刀、超声刀等的出现,提高了甲状腺手术的安全性,缩短了手术时间,并且止血更加精准彻底,术中及术后出血少见。
河南省于2014年引进甲状

腺手术超声刀并应用于临床。与常见的腔镜长柄超声刀不同,甲状腺手术超声刀为剪式超声刀,更加符合甲状腺开放手术医生的操作习惯,大大减少了术中出血情况,提高了手术效率和安全性。
腔镜及机器人甲状腺手术
腔镜及机器人甲状腺手术被称为甲状腺肿瘤整形美容手术。与甲状腺开放手术相比,腔镜及机器人甲状腺手术美容效果好,切口隐蔽,颈部无瘢痕。腔镜的放大作用可使手术视野更加清晰,在神经及甲状旁腺的辨识及显露方面具有明显优势;同时,术中联用神经监测技术、纳米碳负显影和示踪技术,可有效降低神经损伤及甲状旁腺功能损伤的发生率。与腔镜甲状腺手术相比,机器人甲状腺手术具有以下优势:1.达芬奇机器人手术系统可提供三维影像,手术视野放大了10倍~15倍,术中更易辨识神经、血管和甲状旁腺。2.机械臂可进行7个自由度的操作。机器人甲状腺手术的安全性和可行性已得到广泛认可。
自2018年以来,在河南省,腔镜甲状腺手术在临床上应用广泛,造福许多患者。

甲状腺癌的靶向药物治疗
大部分甲状腺癌通过传统的治疗方案可以得到良好的治疗效果。目前,对于侵袭性强及晚期甲状腺癌仍缺少有效的治疗手段。
靶向药物治疗是肿瘤生物学干预的主要手段,是智慧医疗飞速发展的标志性产物。靶向药物治疗更新了甲状腺癌治疗理念,丰富了甲状腺癌治疗手段,使甲状腺癌精准治疗有了可能。靶向药物治疗将特异性的靶向药物与目标肿瘤分子靶点相结合,进而达到控制肿瘤生长的目的。近年,研发出来的甲状腺癌靶向治疗药物主要有酪氨酸激酶抑制剂、抗血管内皮生长因子药物、环氧酶-2受体抑制剂等。
术后规范化管理
河南省医学会甲状腺外科学分会成立后,在省内医院积极推广规范化的甲状腺术后管理模式。近年,河南省初步建立甲状腺术后规范化随访体系。未来,河南省医学会甲状腺外科学分会将继续推进术后规范化随访,严密监控患者的病情,做到早期发现复发及转移,及时调整治疗方案,改善预后。

冠状动脉微循环功能障碍的药物治疗分析

□郑海军 王中明

■临床笔记

急性ST段(心室复极的初始阶段)抬高型心肌梗死的再灌注策略,首选经皮冠状动脉介入治疗(PCI)。但是,在开通梗死的相关动脉时,5%~50%的患者会出现慢血流或无复流等冠状动脉微循环功能障碍。冠状动脉微循环功能障碍会加重心肌损伤,使心力衰竭的发生率和死亡率上升。冠状动脉由心外膜下冠状动脉和冠状动脉微血管(小动脉和微动脉)组成。心外膜下冠状动脉的主要作用是输送血液,冠状动脉微血管有心肌灌注和末梢供血的作用。急诊PCI不仅要解除心外膜下冠状动脉的梗阻,还要保护冠状动脉微血管的功能,只有这样,才能达到心肌细胞水平的血流灌注的目的,有效挽救心肌细胞。
冠状动脉微循环功能障碍的发生机制较复杂,与多种因素相关,如吸烟、糖尿病、高血压、血脂异常、肾功能不全、微循环痉挛、血管痉挛、缺血/再灌注损伤、缺乏缺血预适应训练等。
要诊断冠状动脉微循环功能障碍,主要看患者的心电图ST段改变,以术后心电图导联ST段回落值大于50%作为评判指标。若心电图ST段回落不良,则提示心肌微循环灌注差。
冠状动脉微循环功能障碍的治疗主要包括药物治疗、非药物治疗和优化手术操作流程。下面,本文介绍一下冠状动脉微循环功能障碍的药物治疗。
抗血小板聚集药物
阿司匹林联合P2Y₁₂受体抑制剂(包括氯吡格雷、替格瑞洛、普拉格雷等)是急性心肌梗死治疗的基石。替格瑞洛直接作用并可逆结合P2Y₁₂受体抑制剂,能通过促进腺苷合成降低腺苷降解速度,对冠状动脉微循环功能起到保护作用,改善心肌灌注。与氯吡格雷相比,替格瑞洛具有较低的急诊PCI术中慢血流/无复流发生率。建议非高出血风险的急性ST段抬高型心肌梗死患者进行替格瑞洛联合阿司匹林的双联抗血小板治疗,不耐受替格瑞洛或高出血风险的患者可选用氯吡格雷。
他汀类药物
他汀类药物不仅可以降血脂,还可以减轻内皮细胞的损伤及微血管炎症,对冠状动脉微循环功能具有保护作用。支架术前使用负荷剂量的强化他汀类药物,可显著降低术后发生慢血流/无复流的风险,减少不良事件的发生,改善患者的远期预后,但存在药物性肝损伤的风险。
其他药物
急诊PCI术前可口服尼可地尔。另外,中成药通心络胶囊通过保护内皮屏障功能改善心脏微循环障碍,可减少急性ST段抬高型心肌梗死患者发生无复流的风险,减少心肌梗死面积;麝香保心丸具有改善微血管病变和心功能的作用。
冠状动脉微循环功能障碍的长期治疗,建议充分应用急性ST段抬高型心肌梗死二级预防药物,包括他汀类(血脂不达标者可联合依折麦布或前蛋白转化酶枯草溶菌素9抑制剂)药物、β受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂和沙库巴曲-缬沙坦。对患者进行评估后,可有针对性地使用尼可地尔、曲美他嗪、通心络胶囊、麝香保心丸等药物。另外,需要加强患者的心脏康复治疗,及时对患者进行健康教育。在患者病情稳定后,建议患者早日下床活动,及时进行体外反搏治疗,并根据具体病情制订运动计划,促进患者恢复。同时,要对患者进行心理疏导,让患者正确对待自己的疾病,保持良好的心态,拥有良好的睡眠,保持健康的生活方式(戒烟限酒、合理膳食、保持健康的体重等)。
(作者供职于河南省焦作市人民医院)

相关链接

发生急性ST段抬高型心肌梗死,如果不及及时治疗,会带来非常严重的后果,甚至危及生命。
心功能下降
如果急性ST段抬高型心肌梗死得不到治疗,心肌缺血时间会延长,甚至发生心肌梗死,出现不可逆的损伤,从而导致心功能下降。
心律失常
由于急性ST段抬高型心肌梗死发作时会导致交感神经兴奋,缺血坏死的心肌细胞会出现异位起搏点,导致心律失常,甚至出现室颤等恶性心律失常。
乳头肌断裂
如果急性ST段抬高型心肌梗死的部位位于乳头肌等处,就会导致乳头肌功能障碍,甚至发生乳头肌断裂,导致急性肺水肿和心源性休克。
猝死
急性ST段抬高型心肌梗死可能会导致猝死。

征 稿

科室开展的新技术,在临床工作中积累的心得体会,在治疗方面取得的新进展,对某种疾病的治疗思路……本版设置的主要栏目有《技术·思维》《医技在线》《临床笔记》《临床提醒》《误诊误治》《医学影像》等,请您关注,并期待您提供稿件。
稿件要求:言之有物,可以为同行提供借鉴,或有助于业界交流学习;文章可搭配1张~3张医学影像图片,以帮助读者更直观地了解技术要点或效果。
电话:(0371)85967002
投稿邮箱:337852179@qq.com
邮编:450046
地址:郑州市金水东路河南省卫生健康委8楼医药卫生报社总编室