

根治绒癌

一、绒癌简介*

绒癌是一种高度恶性的妇科肿瘤。来源于胚胎的滋养细胞，破坏力特强，很早就可以通过血运传播，广泛转移至全身。病人发病后多数在一年内死亡。这种肿瘤在我国比较多见，对妇女生命威胁很大。但长期以来无满意的治疗方法。

二、研究经过

绒癌研究开始于1949年，在已故林巧稚教授领导下，初步了解了这类肿瘤的临床和病理特点，也建立了一套检查方法和诊断标准。但是，在治疗方面，仍沿用国外传统方法和诊断标准。但治疗仍沿用国外传统治疗方法——手术加放射治疗，疗效很差。除了少数无转移的极早期病人存活外，凡有转移的全部死亡。

为挽救这些病人的生命，1953年开始寻找新的治疗方法。鉴于绒癌很早经血行转移而成全身性疾病，手术和放射治疗只能对局部病变有治疗作用，而只有药物进入体内，可随血流分布至全身，凡肿瘤细胞能达到的地方，药物也能达到，乃决定从寻找有效药物着手。开始试用的是氮芥、氧化氮芥、女性素、睾丸素等药物，但疗效仍不显著。1956年在研究避孕药物中，发现有些化学药物和中草药在动物中具有破坏胚胎滋养细胞的作用。考虑到绒癌既是由胚胎的滋养细胞恶变而来，估计用这些药物治疗绒癌可能有效。开始试用的是中药紫草根，虽有一定疗效，但效果不够稳定，后乃改用化学药物。至1958年首先试用成功的是6-巯基嘌呤（6MP）。这是原来用以治疗儿童白血病的药物，平均可以延长生命几个月。我们开始试用治疗绒癌亦按原来用以治疗白血病的剂量和方法，效果亦不显，病人未服完一疗程药物即死亡，因之初试也是失败的，但从尸体解剖中可见药物对人体滋养细胞确有破坏作用。临床所以未见效果，可能是病变发展过快，等不到药物发挥作用的缘故。为争取药物早显作用，乃试行加大药物剂量和缩短治疗时间。当将药物剂量逐步加大到原来的一倍，用药时间缩短为一半时，就出现了明显的疗效，我院有史以来第一例绒癌肺转移的病人治愈出院了。以后又经过反复探索，终于找到了最合适的剂量，疗效更加明显。试用于类似的肿瘤，如恶性葡萄胎，也取得了较好的疗效。

但是，药物的剂量加大了，疗效提高了，药物的副作用也增加了。这对病人又是一种威胁。为解决这一问题，就集中力量从事副作用的研究。经过大量实验室研究和临床观察，终于对副作用的发生、发展和消退规律，有了比较清楚的了解，也找到了一些防治副作用的办法，从而确立了大剂量化学治疗的方法，使更多的病人治愈出院。

不久，又发现有一些病人对6MP不很敏感，或起初敏感以后就发生耐药现象，治疗效果仍不很满意。为了挽救这部分病人的生命，1963年开始再寻找新的有效药物。鉴于5-氟脲嘧啶（5FU）和6MP同属抗代谢药物，在避孕药物研究中证明对胚胎滋养细胞也有强烈破坏作用，故决定予以试用。开始时采用静脉注射的方法，结果疗效不显，副作用却很大，病人难以忍受，初试失败。根据病人反映，如药物注射慢些，难受就好些，当

* 参加此项研究的主要人员还有唐敏一、杨秀玉、董淑英等。

时病人的难受指的是恶心呕吐等，这给了我们一个启发，是否其他严重反应也可轻些，于是决定采用静脉缓慢点滴的方法，结果副作用很轻，从而为加大用药剂量创造了条件。当将药物剂量加大至原来的2—3倍时，取得了比6MP更好的疗效，副作用也较轻。这样不仅又挽救了一些对6MP耐药的病人，也进一步减少了副作用的危害性。

根据这两次成功的事实，通过探讨大剂量治疗的治愈机制，我们认识到大剂量用药的方法符合绒癌病情急、发展快而病人原来身体比较健康的特点。所以决定沿着大剂量用药的途径，再试找其他药物。1964年开始又先后找到了更生霉素（KSM）、溶癌灵（AT1438）、消瘤芥（AT1258）等多种有效药物。由于有效药物的增多，经过交替使用，耐药问题又得到进一步减少，疗效也有了进一步的提高。多数病人经过治疗均能获得治愈。

但是，仍有少数已有全身广泛转移，极晚期病人的治疗效果尚不很满意，为了挽救这部分病人生命，1970年起又开始研究晚期绒癌治疗方法。考虑到晚期病人常有全身多处转移，单用一种药物，从单一途径给药常不能使所有转移病变都获得同样有效的药量。同时，不同的药物对不同部位的转移，效果也不一样，为使特定的药物能进入特定的转移瘤中，乃试行多种药物和多种途径的给药方法。经过多方探索，克服种种困难，也取得了成功。不少已濒于死亡边缘的病人都获得了新生，并重新参加了工作。

过去，病人得绒癌或侵蚀性葡萄胎后，一般均于入院用药3天后即切除子宫，病人虽然保住了生命，但丧失了生育机能，给家庭生活带来了不幸。自从证明大面积肺转移病人经药物治疗可以治愈后，就产生了新的想法，对年青需要生育的妇女是否可以单纯用药治疗而不切除子宫，既治好病，又能生育，将更有利于病人。只是病变原发于子宫，保留子宫会不会增加复发机会？已遭病变破坏的子宫，保留下来还能否怀孕生育？母亲用过化疗药物，生出来的孩子能否正常生长和发育？这些都是需要很好考虑的问题，但没有前人的经验可资借鉴。为了病人更大的利益，经考虑再三，认为值得探讨，遂于1960年开始，在进行上述研究的同时，也开展了保留子宫的研究。为小心起见，先通过多种观察，证明用药时卵巢虽然停止排卵，但停药短期内即恢复正常。子宫内膜病变经药物治疗几个疗程后，肿瘤可以完全消失，内膜修复正常，说明怀孕是有可能的。至于是否增加复发机会，所生孩子是否正常，则需待实践证明。所以，就在几名坚决要求保留子宫的青年妇女中试行。结果也取得了成功。病人治愈出院后，多数又怀孕生育了正常子女，出生后生长发育亦正常，遗传学检查未发现异常，病人亦不见增加复发机会。从此，对一般病人也不进行常规的切除子宫，从而减轻了病人负担，也便于在基层推广这一治疗方法。

所有治愈出院病人，均经定期随诊，用近代检查方法，反复检查，均未见有残余癌或复发迹象，说明已经根治。这是我国在化学药物治疗恶性肿瘤治疗中取得的一个突破性的成果。

三、研究结果

（一）治疗效果

自1959年至1985年，无选择地共收治绒癌655例和侵蚀性葡萄胎（简称侵葡）695

例 (统计至 1985 年是便于统计 10 年治愈率)。所有病例诊断均有确切无疑的临床和实验室检查依据, 75% 并有病理检查证明。表 1 是病人住院时的临床分期, 60% 的绒癌病人为极晚期病人 (属临床 III_B 和 IV 期)。临床分期标准见图 1。

表 1 治疗患者的临床期别 (1959—1978)

	I	II	III		IV	共计
			A	B		
绒癌	55 (8.4%)	35 (5.3%)	170 (26.0%)	218 (33.3%)	177 (27.0%)	655
侵葡	204 (29.4%)	98 (14.1%)	269 (38.7%)	70 (10.1%)	54 (7.7%)	695
合计	259 (19.2%)	133 (9.9%)	439 (32.5%)	288 (21.3%)	231 (17.1%)	1350 (100%)

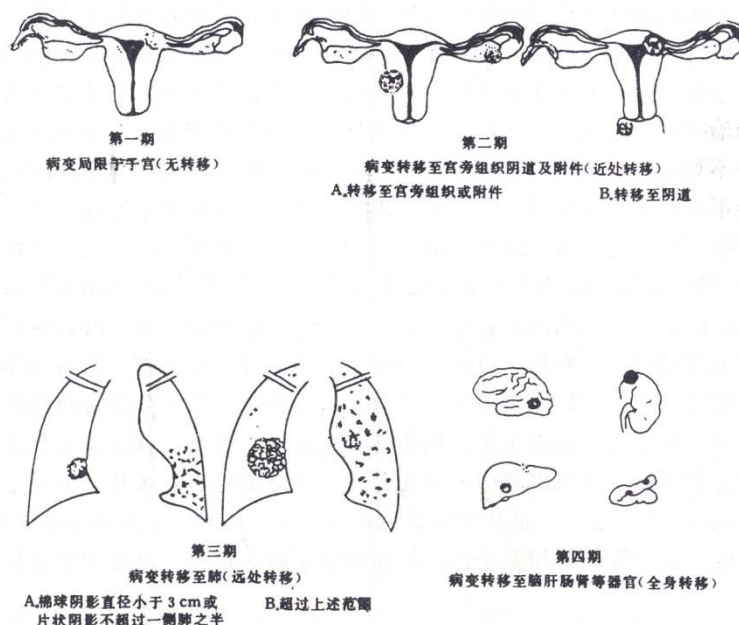


图 1 绒癌和恶性葡萄胎临床分期示意图

表 2 是治疗所用的几种药物及其用法。

表 2 治疗方法

应用药物	每日剂量	给药方法	疗程时间 (天)	疗程间隔 (周)
6-巯基嘌呤 (6MP)	6.0—6.5mg/kg	分两次口服	10	4
5-氟脲嘧啶 (5FU)	28—30mg/kg	溶于 500ml 5% 葡萄糖液, 缓慢静脉点滴 8 小时	10	2
更生霉素 (KSM)	8—10 μ g/kg	同上, 静脉点滴 4 小时	10	2
溶癌灵 (AT1438)	8—12mg/kg	同上	10	3
消瘤介 (AT1258)	0.6—0.8mg/kg	溶于 20ml 生理盐水, 静脉注射	10	3
甲氨蝶呤 (MTX)	10—15mg	溶于 4—6ml 双蒸水中, 鞘内注射	每隔 2—4 天一次, 四次为一疗程总量 50mg	

治疗结果见表 3。绒癌的死亡率由过去的 90.2% 逐步下降至 1976—1985 阶段的 14.8%。侵蚀性葡萄胎由过去的 25.9% 下降至 0.36%。

表 3 治疗结果 (不同时期不同方法)

时期 (年)	治疗方法	绒 癌			侵 葡		
		例数	死亡数	死亡率 (%)	例数	死亡数	死亡率 (%)
1949—1958	化学治疗前	41	37	90.2	27	7	25.9
1959—1964	6-巯基嘌呤、手术	109	67	61.5	79	14	17.9
1965—1968	5-氟脲嘧啶、更生霉素	149	57	38.3	182	11	6.0
1969—1972	多种药物多种途径	78	26	33.3	82	0	0
1973—1975	不同转移部位予以特殊治疗方案	56	12	21.4	72	1	1.3
1976—1985	治疗方案	263	39	14.8	281	1	0.36

注: 所有死亡病例, 10 例死于复发, 20 例死于药物毒性反应, 5 例死于其他原因, 10 例失访。

表 4 是治愈的 81 例 IV 期病人转移情况。所有病人均有至少二处或二处以上的转移。其中一例共有脑、双肺、肝、脾、左肾、肠道、头皮和双侧卵巢等 8 个脏器的转移, 1971 年治愈后至今已有 20 多年, 健康良好。

表 4 81 例 IV 期治愈病例转移部位

转移部位	绒癌 (60 例)	侵葡 (21 例)
肺	60	21
脑	35	6
脊髓	8	3
肝	19	—
脾	18	—
肾	16	—
胃肠道	9	—
皮肤和/或肌肉	9	—

表 5 是脑和肝转移的治疗结果，两者的死亡率均由过去的 100% 下降至 31.0%。

表 5 脑和肝转移治疗结果

时期 (年)	脑转移			肝转移		
	治疗数	死亡	死亡率 (%)	治疗数	死亡	死亡率 (%)
1949—1958	12	12	100.0	12	12	100.0
1959—1964	33	31	93.9	16	16	100.0
1965—1968	32	27	84.4	8	6	75.0
1969—1972	20	13	65.0	8	5	62.5
1973—1975	13	6	46.1	4	1	25.0
1976—1978	29	9	31.0	16	5	31.2

所有治愈病人均经定期随诊，已生存至少超过 5 年，75% 生存超过 10 年，50% 超过 20 年，最久 44 例已超过 30 年。凡 5 年无复发者均不再复发。经用近代检查方法反复检查均未见有残余癌迹象，说明已经得到永久性根治（见表 6）。

表 6 生存患者随诊时间（计算至 1988 年底）

	总例数	>5 年	>10 年	>20 年	>25 年	>30 年
绒癌	454	454	336	230	60	14
侵葡	668	668	520	380	104	30
共计	1122	1122 (100%)	856 (76.2%)	610 (54.4%)	164 (14.6%)	44 (3.9%)

为保留生育机能，试行单纯药物治疗而不切除子宫，自 1959 年至 1985 年共试治 321 例，其中 9 例因种种原因未再保留子宫，保留成功的共 312 例。治愈后随诊至 1992 年底，除 20 例仍在避孕，除 5 例夫妇分居外，其余 307 例有怀孕可能者中，269 例 (87.6%) 怀孕，共怀孕 441 次。

441 次妊娠结果共获活孩 387 名（包括 4 例双胞胎），详见表 7。

表 7 妊娠结果

妊娠总次数	例数	表 8 379 名活孩年龄		
		年龄 (岁)	例数	占活孩率 %
妊娠总次数	441			
人工流产	23 (5.2%)	>5	30	7.9
自然流产	28 (6.3%)	~10	60	15.8
宫外孕	2 (0.5%)	~15	86	22.7
死胎	2 (0.5%)	~20	94	24.8
死产	3 (0.7%)	~25	89	23.5
早产	26 (5.9%)	>25	20	5.3
足月产	357 (80.9%)	共计	379	100
活产婴儿总数	387 ^{a)}			

a) 包括 4 例双胞胎

在这 387 名活产中，有 6 例新生儿死亡（内 3 例先天畸型），2 例婴儿死亡，其余 379 名经长期随诊，生长发育均正常（图 2—5）。最大的孩子已 30 岁（表 8），未见有智力发育不良的。其中 20 名已婚，15 名又生育了正常第三代，最大孩子已 8 岁。

与一般孕妇比较，废胎率、胎儿畸形率、双胞胎率以及新生儿和婴儿死亡率，均未见有明显不同（表 9 和表 10）。

表 9 新生儿和婴儿随诊情况

	本组妊娠 (%)	一般妊娠 (%)
废胎率	15.8	9.6—22.0
早产率	6.7	8.0—13.2
双胞胎率	1.3	1.5—1.7
畸形率	1.0	1.0—3.0

表 10 新生儿和婴儿死亡与一般比较

	本组	一般情况
新生儿死亡 (%)	19.8	20—25
婴儿死亡 (‰)	6.7	6.0—34.7

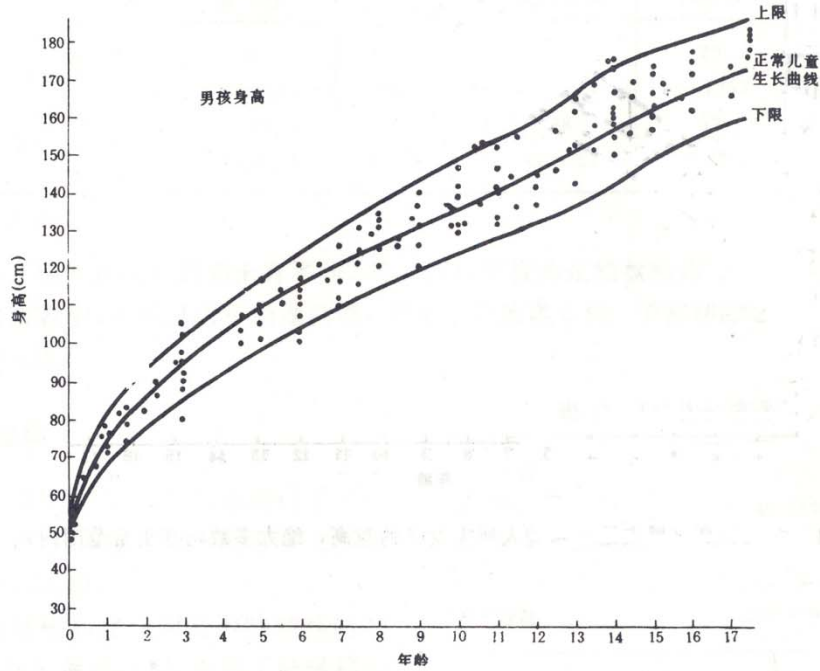


图 2 男孩身高 (黑点是绒癌病人所生孩子的身高, 绝大多数均在正常范围内)

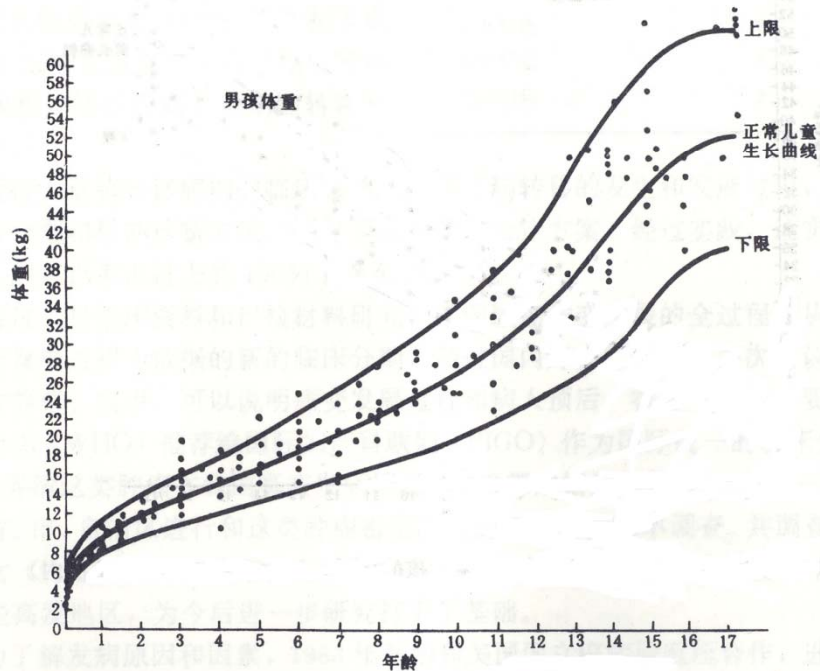


图 3 男孩体重 (黑点是绒癌病人所生孩子的体重, 绝大多数均在正常范围内)

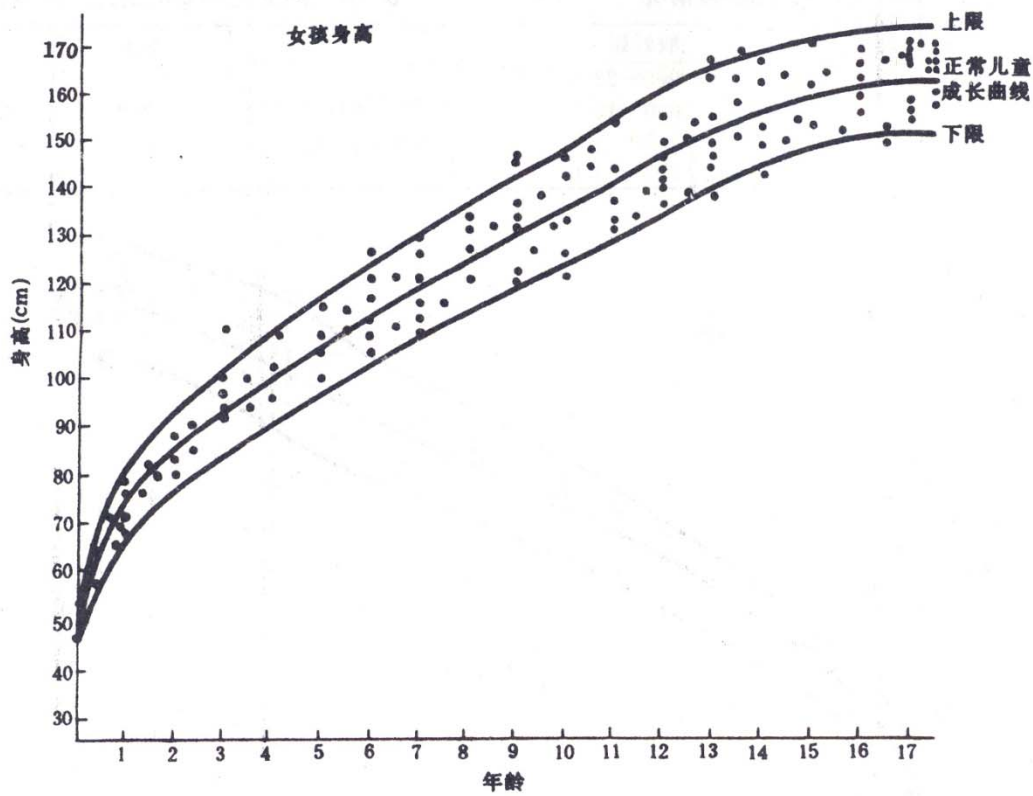


图4 女孩身高（黑点是绒癌病人所生女孩的身高，绝大多数均在正常范围内）

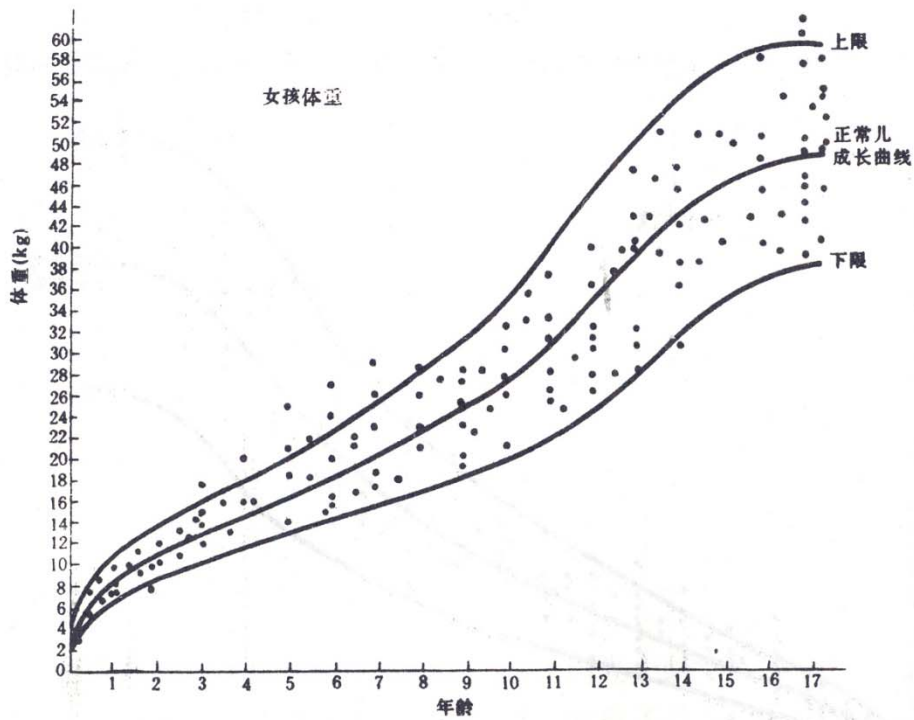


图5 女孩体重（黑点是绒癌病人所生女孩的体重，绝大多数均在正常范围内）

表 11 是 94 名母亲治愈后不同时期所生儿童外周血淋巴细胞染色体, 和 20 名正常母亲所生儿童染色体检查结果比较, 未见有明显异常, $P > 0.05$ 。

表 11 本组儿童和正常儿童外周血染色体检查结果比较

	例数	分析 细胞数	染色体数目				染色体异常
			亚二倍体	二倍体	超二倍体	四倍体	
本组	94	9380	521 (5.6%)	8555 (91.2%)	208 (2.2%)	29 (0.3%)	67 (0.7%)
正常组	20	2000	85 (4.3%)	1834 (91.7%)	38 (1.9%)	12 (0.6%)	31 (1.6%)

各组比较 P 值均 > 0.05

母亲的分娩方式和一般亦未有不同, 唯一值得重视的是胎盘粘连发生较多。在 10 例产后胎盘滞留者中, 8 例是由于胎盘粘连, 其中手取胎盘 6 例, 子宫切除 2 例, 证明为胎盘植入 (表 12)。

(二) 理论成果

在研究治疗方法的同时, 也进行了一些临床理论的探讨, 阐明了一些在学术上和 application 上有价值的问题。

(1) 从绒癌和恶性葡萄胎肺转移的临床、病理以及 X 射线表现, 阐明了肺转移的发生机制, 确定了肺片中各类型 X 射线表现的实质及其临床意义。对治疗工作起了重大指导作用。同时也发现了一些早期肺转移的 X 射线表现, 从而提高了早期肺转移的诊断正确率。

(2) 通过大量脑转移病例的临床总结, 阐明了脑转移的发生和发展过程, 提出了脑转移的临床分期和早期诊断方法, 制订了化学药物治疗方案。经过实践, 证实有效。使脑转移病人的死亡率由过去的 100% 下降至 30.0%。

(3) 通过大量临床资料和尸检材料研究, 阐明绒癌病变发展的全过程, 从而提出了一个以临床发展过程为依据的新的临床分期, 经过国内外实际应用和多次会议讨论, 认为分期方法简单、实用, 可以说明病变发展过程和病人预后, 符合临床分期要求。已由世界卫生组织 (WHO) 推荐给国际妇产科联盟 (FIGO) 作为国际统一的临床分期标准。

(4) 为弄清这类肿瘤在我国真实发病情况 (过去都是错误的估计), 1978—1981 年组织全国各省、市、自治区进行和这类肿瘤密切有关的葡萄胎发病率调查。共调查了 300 多万成年妇女 (约占当时全国成年妇女总数的 1%), 故得到了比较正确的发病率数据, 也找到了一些高发地区, 为今后进一步研究打下了基础。

(5) 为了解发病原因和因素, 1983 年开始和美国国立癌症研究所合作, 进行了流行病学调查, 取得了大量的数据, 为今后制订预防方案创造了条件。

表 12 387 次分娩情况

分娩方式	
剖宫产	40 (10.3%)
胎头吸引或产钳	23 (5.9%)
臀产	18 (4.7%)
正常分娩	306 (79.1%)
产后出血	23 (5.9%)
胎盘滞留	10
胎盘粘连	8
手取胎盘	6
子宫切除	2

(6) 通过临床病理观察，结合近代细胞动力学知识，探讨了大剂量化学药物治疗绒癌的疗愈机制，并应用于其他生长迅速的妇科肿瘤，也取得了较好的疗效。

(7) 通过临床细致的观察，发现了绒癌和恶性葡萄胎的某些并发症——急性肺源性右心衰竭、急性广泛性肺栓塞和盆腔动静脉瘘，丰富了绒癌的知识。同时也阐明了它的发生机制，制订了预防性措施，从而减少了这类致命并发症的发生。

总之，这一成果的取得，其意义不仅为绒癌这类肿瘤提供了一个有效的治疗方法，在化学治疗恶性肿瘤史上提供了一个成功的先例，为今后治疗恶性肿瘤增加了信心，同时，在理论方面也为绒癌充实了很多新的知识。