

肝癌介入治疗中预防副反应的初步探讨

程红岩 曲增强 徐爱民 贾雨辰

在肝癌的介入治疗中患者常有腹痛、腹胀、恶心、呕吐、胸闷、心悸甚至有疼痛剧烈、大汗淋漓和血压降低等虚脱表现,有时因反应过重而不得不中途终止治疗,从而影响疗效。怎样减轻患者的术中及术后反应,是提高治疗效果值得探讨的一个问题。对此我们随机分组,采用不同的治疗方案,观察患者术中及术后的反应情况,以期找出较好的方法来减轻患者术中副反应,提高治疗效果。

材料与方法

1996 年 4 月至 1997 年 4 月间,介入治疗肝癌患者 340 例(治疗 400 例次),男性 304 例,女性 36 例,年龄 8~75 岁。肿瘤大小 2cm~16cm;原发性肝癌 302 例,转移性肝癌 37 例,肝母细胞瘤 1 例。

采用 Seldinger 技术,经股动脉穿刺插管,选用 5~6F 的日本泰尔茂(Terumo)公司导管亚西路(Yashiro)和美国 COOK 公司的 RH 型导管。除腹腔动脉或肝总动脉明显扭曲(35 例),导管未能超选至肝固有动脉外,其余均超选至肝固有动脉或肝固有动脉以远分支。当肝癌有肺转移时,支气管动脉灌注化疗药物;当肝癌有腹腔转移时,腹主动脉、腹腔动脉、肠系膜上、下动脉灌注化疗药物;当由胃癌、胰腺癌、结肠癌等肝转移时,对相应原发灶部位的有关动脉灌注化疗药物。

介入治疗常用化疗药物为 5-FU500~1000mg、阿霉素(ADM)20~40mg,丝裂霉素(MMC)10~20mg。吡柔比星(THP)40~50mg,铂尔定 100~150mg。化疗方案采用 5-FU+卡铂+阿霉素/丝裂霉素,或 5-FU+吡柔比星

+铂尔定。栓塞剂为 40% 的碘化油(非超液态碘油,中国)和 38% 超液态碘油(Lp-UF,法国)、将阿霉素或吡柔比星用非离子型造影剂 5ml 溶解,再与 Lp-UP 混合成乳剂。明胶海绵细条或细粒,碘油剂量为 5~20ml(与 ADM、MMC 或 THP 混合完全后注射)。辅助用药为利多卡因 3~5ml,止吐药枢复宁 10mg 或格兰西隆 3mg。

随机分组(化疗药物基本相同,先灌注碘油化疗药物混合的乳剂 2/3 量,再灌注大剂量化疗药物,其后灌注余下的碘油药物乳剂,最后灌注明胶海绵;辅助药物不同,给化疗药速率不同;辅助药物给药方案:1. 化疗前导管内灌注利多卡因和止吐药;2. 先注射利多卡因,化疗栓塞后灌注止吐药)观察副反应情况:恶心呕吐、腹痛、腹胀、腹部烧灼感、胸闷心悸等。

1 组:不用辅助药物(40 例):灌注速率为碘油 5~10ml/min,化疗药物 10~15ml/min;

2 组:用辅助药物(方案 1)(60 例):灌注速率为碘油 5~10ml/min,化疗药物 10~15ml/min;

3 组:用辅助药物(方案 2)(60 例):灌注速率为碘油 5~10ml/min,化疗药物 10~15ml/min;

4 组:用辅助药物(方案 1)(100 例):灌注速率为碘油 1~2ml/min,化疗药物 5ml/min;

5 组:用辅助药物(方案 2)(140 例):灌注速率为碘油 1~2ml/min,化疗药物 5ml/min。

结 果

在 400 例次 TACE 治疗中 60 例出现不同程度的副反应,总反应率为 15%,其中疼痛的发

作者单位: 200433 第二军医大学东方肝胆外科医院放射科

生率为 70% (42 例), 呕吐的发生率为 38.33% (23 例), 疼痛和呕吐同时发生率为 30% (18 例), 各组反应及占总反应数的百分率如下:

1 组 19 例[占分组的 47.5% (19/40), 占总数的 31.67% (19/60)];

2 组 18 例[占分组的 30% (18/60), 占总数的 30% (18/60)];

3 组 12 例[占分组的 20% (12/60), 占总数的 20% (12/60)];

4 组 5 例[占分组的 20% (12/60), 占总数的 20% (12/60)];

5 组 6 例[占分组的 10% (6/60), 占总数的 4% (6/140)]。

讨 论

在未采用辅助药物时, 治疗中患者副反应, 特别是疼痛发生率较高, 在采用辅助药物后 2~5 组中患者的恶心呕吐现象较 1 组明显减少, 而且副反应程度也减轻; 4、5 组的患者疼痛较 1~3 组明显减少, 而恶心呕吐现象在止吐药化疗栓塞前后应用无明显差异。我们发现当灌注速度较快时, 有副反应的患者常先有肝区胀感, 继而胀痛。但在个别患者灌注速度较慢, 疼痛也较明显, 有 2 例(4、5 组各一例, 男性, 35 岁和 38 岁, 肿瘤为巨块型和多结节型, 一般情况均较好) 碘油灌注到半量时发生剧烈疼痛而不得不终止治疗。一例股动脉局麻穿刺时, 用三支利多卡因方无疼痛感, 而一般患者仅需一支, 另一例患者已行四次介入治疗, 每次均治疗中途疼痛剧烈, 故推测可能与患者自身敏感性有关。

我们发现患者疼痛的发生率与导管深度和肝脏血管的粗细有一定的关系, 导管超选较深(多达 4 级分支), 行亚段或亚-亚段栓塞时, 尽管先灌注利多卡因, 但当注射碘油速度较快, 压力较大时, 疼痛的发生率较高, 而在肝固有动脉或肝总动脉灌注碘油时, 同样速度和压力疼痛的发生率有所减低, 当导管超选较深而灌注速

度和压力较慢和较低时, 疼痛的发生率也较低。这可能是由于导管超选较深时, 导管的前端位于较细的肝动脉分支内, 在一较短的时间内对该动脉所分布供应的肝脏, 灌注大量的碘油、化疗药物和明胶海绵, 使之完全栓塞, 从而使该区域动脉和实质内压力迅速而明显的增高, 体积膨胀刺激而引起疼痛。肝血管较细者, 疼痛的发生率明显高于血管较粗者, 在相同时间内, 灌注同样的碘油和化疗药物, 血管较细者疼痛发生时间较血管粗者早, 而且疼痛程度较重。减慢灌注速度可有效地减少疼痛的发生率。

观察导管深度与呕吐的关系, 导管超选深的呕吐率又明显增多, 这是由于速度和压力较大时, 碘油和化疗药物常返流进入胃十二指肠动脉。当导管位置较浅, 位于肝固有动脉或肝总动脉, 特别是在肝总动脉时, 化疗药物和碘油易进入胃十二指肠动脉而引起呕吐, 此时灌注速度要慢, 压力要小, 灌注碘油时必须在透视下进行, 以观察碘油进入肿瘤动脉的情况, 控制灌注速度以防止碘油进入胃十二指肠动脉, 造成胃动脉栓塞, 引起胃溃疡出血。同时也可减少呕吐的发生率。

碘油的类型与副反应的关系: 碘油有 40% 的碘化油(非超液态)和超液态碘油两种, 注射非超液态碘油发生副反应的机率明显高于注射超液态碘油。非超液态碘油粘度较高, 流动性差, 注射时压力较大, 可引起疼痛较多, 而超液态碘油粘度低流动性较好, 疼痛的发生率较低, 但易返流, 速度较快时易发生呕吐。

文献报告在介入治疗中采用枢复宁或枢丹等止吐药, 可有效的预防恶心呕吐^[1~3]。我们体会术中灌注止吐药, 控制灌注碘油和化疗药的速度及压力, 可明显减低术中副反应的发生率。

降低灌注速度可减少术中副反应的发生率和副反应的程度, 但我们发现尽管灌注速度较慢, 术前或术中应用了辅助药物, 仍有部分患者在治疗中反应明显, 特别是疼痛的发生率较高, 有时不得不肌注杜冷丁以缓解疼痛, 推测可能

与患者自身的敏感性有关。我们体会在灌注中,应经常问和观察患者,有反应时,必须立刻减慢灌注速度,当反应较重时,可适当用药,如利多卡因、安定、地塞米松等,并停止给药观察,如患者症状有缓解,可再继续给药,一般情况下对症处理和停止给药后,患者副反应多有缓解或消失,反之则终止给药。在实际工作中由于患者较多,不允许花较长时间来灌注药物,故通过本研究认为灌注碘油以平均 $1 \sim 2\text{ml/min}$,化疗药物以 5ml/min 为宜。特别是导管超选较深,肝脏血管较细时,更应该减慢灌注速度。当

然在患者不多,时间允许的情况下,可进一步降低注射速度,最大限度地降低患者术中的副反应。

参考文献

1. 曾万勇,等. 枢复宁预防由顺铂引起的恶心呕吐临床研究报告. 中华肿瘤杂志,1992,14:273.
2. 周际昌,等. 恩丹西酮(齐鲁)预防顺铂所致呕吐的 II 期临床研究. 中华肿瘤杂志,1995,17:215.
3. 杨进全,等. 应用枢丹预防肝癌介入治疗所致恶心呕吐的临床观察. 介入放射学杂志,1996,5:99.

FAMD 方案与碘油混合栓塞肝动脉治疗晚期肝癌的实验及临床研究

张旭光 姜 平 杨翼峰 田 垒 崔宁

肝癌介入治疗多使用 FAM 方案后碘油栓塞肝动脉。部分学者使用抗癌药与碘油混合栓塞肝动脉,取得较好的疗效。我们通过活体肝癌组织穿刺标本,在细胞学检查后,行细胞培养增殖,用 MTT 法行化疗药物敏感试验,筛选出 MMC,5-FU,ADM,(FAMD 方案)。观测不同药物浓度及孵育时间,取得了支持抗癌药物与碘油混合的证据,并在临床中加以验证。现将结果报告如下。

材料和方法

一、材料来源

(一)病人 1994 年 7 月到 1996 年 9 月肿瘤所 30 例临床诊断为肝癌的病人,在 CT 引导下行肿块穿刺活检,并将部分穿刺组织送医科所行药物敏感试验。1995 年 6 月到 1997 年 6

月肿瘤所 56 例病人行 FAMD 方案(ADM60mg, MMC20mg, DDP40 - - 60mg, 5-FU1000mg)与 40% 碘化油/肝动脉,定为混合组。观测其一次治疗后使用胃复安情况及 3~6 周复诊时 AFD 下降,肿块体积缩小情况。四院同期病人(随机抽取 41 例病人)未行混合栓塞,定为对照组。二组病人年龄构成,肝功能 Child 分级无显著性差异。对照组用药以 FAM 方案为主,部分病人加用顺铂,榄香烯乳。

(二)药敏试验所用材料 胰蛋白酶(上海化学试剂站分装厂),1640 培养基(美国 GIBC 产品),小牛血清(徐州乳制品总厂),MTT (FUKA),西艾克(杭州中国民生药厂),顺氨氯铂(济南齐鲁制药厂),阿霉素(浙江海门制药厂),丝裂霉素(Kyona Hakk Kogyo Co 日本),环磷酰胺(上海华联制药厂),氟脲嘧啶(广州明星制药厂),长春新碱(天津和平制药厂),华蟾素、

作者单位: 221006 徐州医学院肿瘤研究所(张旭光、姜平),徐州市医学科学研究所生物工程室(杨翼峰、田垒),徐州市第四人民医院介入放射科(崔宁)