

晚期胃癌动脉内化疗灌注与合用栓塞的临床研究

上海医科大学中山医院放射科*

季茂全 林 贵 王小林 王建华 颜志平 董永华

摘要 本组资料报告 48 例不能手术或术后复发胃癌患者,行胃动脉内插管治疗的结果。其中单纯动脉内灌注(GAI)16例,同时合用栓塞者(GAI+GAE)32例。结果显示:(1)生存率为:6个月,GAI组68.75%,GAI+GAE组87.5%;12个月,GAI组25%,GAI+GAE组60.7%;24个月,GAI+GAE组18.75%;(2)晚期胃癌多为富血管型(60.7%),治疗后病灶大小及血管改变,均以GAI+GAE显著;(3)发现碘化油可选择性地沉积于胃癌瘤体,证明了GAI+GAE是治疗晚期胃癌的新方法。

关键词 胃肿瘤 动脉内化疗灌注与栓塞 生存期

CLINICAL COMPARATIVE STUDIES OF INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPEUTIC INFUSION OR/AND EMBOLIZATION IN PATIENTS WITH ADVANCED GASTRIC CARCINOMA

*Li Mao-quan et al. Dept. of Radiology, Zhon Shan Hosp. Shanghai
Medical University, Shanghai.*

ABSTRACT: Gastric arterial chemotherapeutic infusion(GAI) or/and embolization (GAE) were performed in 48 cases of inoperable or postoperative recurrent gastric carcinomas, including 16 GAI and 32 GAI+GAE. The result of comparative studies showed as follows: 1. Survival rate; 68.75% and 87.5% for GAI and GAI+GAE respectively within 6 months after the treatment. 2. GAI and GAI+GAE were used in treating late stage gastric carcinoma (including 60.7% hypervascular type). The latter was more efficient for the shrinkage of focus and improvement of vasculature. 3. The selective accumulation of lipiodol within the tumor tissue would further more acknowledge the clinical significance of GAI+GAE and present it as a new method of choice in dealing with late stage gastric carcinoma.

Key Words: Gastric carcinoma GAI(Gastric arterial chemotherapeutic infusion)
GAE (Gastric arterial embolization).

介入放射学治疗的开展为晚期胃癌患者带来了新希望。胃动脉内灌注化疗是目前常用的治疗方法,其有效率及一年生存期分别为64.5%和43.5%^[1~3],而尚未见国内外文献报道同时应用栓塞的方法治疗不能手术的晚期胃癌。

本组资料为1989年9月~1992年4月中山医院的48例不能手术及术后复发的胃癌患者。其中男性34例,女性14例;年龄27~75岁,平均年龄 53.6 ± 3.14 岁。有病理学诊断者44例(见表1),4例符合临床诊断(GAI组1例,GAI+GAE组3例),即上消化道钡餐和CT发现典型胃癌同时有肝或/和胰腺转移。

材 料 和 方 法

一、研究对象

* 邮政编码 200032

表 1 48 例胃癌患者的诊断分类情况

分 类	GAI组	GAI+GAE组
低分化腺癌	5	8
印戒细胞癌	4	9
未分化腺癌	1	1
粘液细胞癌	3	9
管状及乳头状腺癌	2	2
总 计	15	29

*,GAI,GAI+GAE 各有 1,3 例发生肝、胰腺转移无病理诊断。

二、方法

(一) 首先将 TF 的林氏盘曲导管或胃左动脉导管插至腹腔动脉,行常规及 DSA 血管造影后(附图),依据肿瘤血供的分布,再将导管插至相应的肿瘤供血动脉,通常情况下需行多处插管。

(二) 化疗药物及方案:所用化疗药物及剂量为:5-Fu, 750~1250mg; CDDP, 60~120mg; MMC, 15~25mg; ADM/dADM, 40~100mg。化疗方案采用 5-Fu+CDDP+MMC 或 5-Fu+ADM/dADM+MMC^[4,6-8]。

(三) 栓塞剂:所用栓塞剂为 40% 的碘化油和明胶海绵细条。碘化油剂量为 10~20ml (与 MMC 或 ADM/dADM 混合完全后注射)。



附图 胃左动脉造影显示胃体以上明显肿瘤血管并有染色

(四) 介入治疗的间隔、次数及术后处理:所有患者在术后 1~4 月内进行重复治疗,每 3~5 次治疗为一疗程。每次介入治疗后,除常规抗炎补液外,还予以左旋咪唑、干扰素等免疫治疗。GAI+GAE 治疗后 1 周内予以全流质食物或静脉高营养。

(五) 疗效的评价:以病灶缩小,症状体征减轻为标准。病灶缩小由 CT,血管造影、上消

化道钡餐或胃镜评价;症状体征减轻以进食改善、疼痛减轻、贫血好转、大便隐血减少等改变评价。

结 果

一、肿瘤大小及肿瘤血管的改变(表 2、3)

表 2 两种方法治疗前后肿瘤大小的改变

大小 (cm)	GAI 组		GAI+GAE 组	
	前	后	前	后
0.0~3.9	0	2	0	10
4.0~7.9	7	10	13	16
8.0 以上	9	4	19	6

*,t 检验, $t=4.46$ $P<0.01$ 。

(一) 肿瘤大小的改变:研究结果显示,两种方法均取得了满意效果(GAI 组, $P<0.05$; GAI+GAE 组, $P<0.01$),且两种方法比较差异有非常显著性($P<0.01$)。两组患者治疗后肿瘤缩小的程度:GAI 组轻度缩小者(0%~24%)为 68.75%,中度者(25%~49%)为 31.25% GAI+GAE 组,中度以上者(25%以上)为 81.24%,轻度者(0%~24%)为 18.75%。

(二) 肿瘤血管的改变:本资料 48 例晚期胃癌富血管型占 60.4%。两种治疗均取得了满意的效果,其中 GAI+GAE 组更为显著。两组肿瘤血管改变比较差异有显著性($P<0.05$)。治疗前后两组肿瘤血管具体变化表见 3。

二、生存率

两种方法的生存率分别为:6 个月, GAI 组 68.75%(11/16), GAI+GAE 组 87.5%(28/32); 12 个月, GAI 组 25%(4/16), GAI+GAE 组 60.7%(17/28); 24 个月, GAI+GAE 组 18.75%(6/32); 两种方法比较差异有非常显著性($P<0.01$)。

表 3 两种方法治疗后肿瘤血管的改变

肿瘤血管	GAI 组		GAI+GAE 组	
	前	后	前	后
+	4	2	7	8
++	3	6	11	18
+++ 以上	9	8	14	6

附: + 为少血管, ++ 为中血管, +++ 为多血管。

三、临床改变

(一) 临床症状、体征改变: 本组患者术前均有不同程度的进食困难、呕吐、左上腹痛, 贫血($<9.0\text{g}/\text{Ql}$); 两种方法治疗后临床症状、体征均有不同程度的缓解, 以 GAI+GAE 组为显著。5 例伴中重度腹水者, GAI+GAE 组 4 例术后明显减少, GAI 组 1 例术后 1 月复发。左锁骨上淋巴结转移者, GAI+GAE 组 4 例均有缩小变软, GAI 组改变不明显。

(二) 大便隐血试验的变化: GAI 及 GAI+GAE 治疗后大便隐血改变如表 4 所示。

表 4 两种方法大便隐血试验的改变

大便隐血试验	GAI 组		GAI+GAE 组	
	前	后	前	后
-~±	0	0	0	12
+~++	3	8	3	16
+++及以上	13	8	29	4

注: 各组大便隐血试验分级比较, $P<0.01$

四、副反应及并发症

两种治疗后的副反应及并发症如表 5 所示。

表 5 两种方法副反应及并发症比较(单位: %)

类 别	GAI 组	GAI+GAE 组
中度发热($<38.5^{\circ}\text{C}$)	31.25%	90.6%
食欲减退	31.3%	87.5%
腹部疼痛	20%	25%
腹 水	6.25%	6.25%
WBC减少($<3000/\text{m}^3$)	37.5%	37.5%
血小板减少($<50,000/\text{m}^3$)	12.5%	6.25%

讨 论

一、GAI 与 GAI+GAE 治疗对生存率的影响

本资料显示两种方法明显提高晚期胃癌患者的生存期。一年生存率, GAI 组为 25%, GAI+GAE 组为 60.7%。现将两种治疗同其他方法治疗的生存率作比较如下:

(一) GAI 同其他方法的比较: 本组 GAI 的疗效同文献报告无显著差异。Sato 等报告 92 例不能手术胃癌采用 GAI 方法的一年生存

率为 21.6%^[3]。Kitamura 和 Suga 报告 GAI 的有效率分别 35% 和 46.4%^[1,5]。Fujita 运用超选择性 GAI 疗法的疗效较之前三者稍高^[2]。

(二) GAI+GAE 同其他方法的比较: 本组 GAI+GAE 的疗效较目前文献报告的其他方法的疗效为好。其一年生存率较规范化疗常加放射治疗高, 浅川洋和松本恒报告不能手术胃癌规范化疗加放射治疗的一年生存率分别为 45% 和 43%, 均较本组资料低^[9]。而不能手术胃癌的两年生存率, 尚未有文献报告。作者认为 GAI+GAE 治疗明显延长晚期不能手术胃癌患者的生存期的原因在于, GAI+GAE 不仅明显提高肿瘤区化疗药物的浓度, 而且因肿瘤血管栓塞, 加之瘤体内碘化油沉积及所携带的化疗药物缓慢释放, 其肿瘤细胞杀死指数(药物浓度 \times 作用时间, $C \times T$ 值)可明显高于其他方法, 因此 GAI+GAE 治疗对晚期胃癌患者是行之有效的新方法。

二、GAI 及 GAI+GAE 治疗时病灶的改变

肿瘤大小改变及缩小程度以 GAI+GAE 治疗为明显, 说明 GAI+GAE 在病灶大小的改变上较之 GAI 更为有效。肿瘤血管的变化表明: GAI 治疗因并未对肿瘤血管本身进行治疗, 其改变不明显($P>0.05$); 而 GAI+GAE 治疗由于采用远端和近端同时栓塞的方法, 所以肿瘤血管的改变十分明显($P<0.01$)。两种治疗方法肿瘤血管改变的比较, 差异有显著性($P<0.05$), 说明肿瘤血管的改变以 GAI+GAE 法治疗显著, 这可能是 GAI+GAE 治疗肿瘤缩小程度较 GAI 疗法明显的原因。

三、GAI+GAE 治疗的技术要领

该治疗的关键是超选择性胃动脉内插管。本研究的患者均在此基础上进行。要做到此点, 首先必须有良好的介入放射学插管技术和经验。其次必须有相应的导管。作者认为增加林氏盘曲导管头的上翘角度(至 30° 左右), 胃动脉内超选择性插管的成功率甚高。

GAI+GAE 治疗时, 碘化油与化疗药物应充分乳化, 栓塞剂量视肿瘤大小和血供而定, 注

射时需控制压力,以减轻对正常组织的损伤。术后除常规抗炎并全流质食物 1 周左右外,应予以护胃药物。可采用大便隐血、血常规及生化检查跟踪疗效,运用 CT、钡餐或胃镜观察病灶的改变。同时还需及时改善机体状况,加强免疫功能。

四、瘤体内碘化油沉积现象及原因的初步探讨

本组 32 例患者 GAI+GAE 术后 CT 随访中,作者首次发现碘化油可选择性地沉积于瘤体内。而正常胃组织内未发现碘化油。其原因作者考虑与碘化油导向、瘤体与碘化油的静电吸引、肿瘤血管的虹吸作用有关。

参考文献

- 1 Suga T, Takahashi Y, Deguchi Y, et al. Long-term infusion chemotherapy to the patients Gan To Kagaku Ryoho 1990; 17:1648-1651.
- 2 Fujita, Ota J, Iijima M, et al T. Evaluation of subselective intraarterial infusion chemotherapy in advanced gastric cancer and recurrence case-evaluation on factors other than direct effect. Gan To Kagaku Ryoho 1990; 17:153-1653.
- 3 Sato M, Terashima M, Takagane A, et al. Long-

term arterial infusion chemotherapy in advanced and recurrence gastric cancer patients at home adn an interesting autopsy case. Gan To Kagaku Ryoho 1990; 17:1793-1798.

- 4 Yajima Y: A current overview of chemotherapy in advanced gastric cancer Gan Kagaku Ryoho 1989. 16:2161-2168.
- 5 Kitamura M, Arai K, Miyashita K: Evaluation of the liver and peritoneal metastasis and recurrent gastric carcinoma with intra-arterial injection in term of survival period. Gan Kagaku Ryoho 1989; 17:1657-1660.
- 6 Kusumoto H, Maehara Y, Kusumoto T, et al. Chemosenstivity difference between primary and metastasis lesion of clinic gastric cancer. Furl J Surg Oncol 1988; 14:685-689.
- 7 Krook JE. A prospective, randomized evaluation of intensive-course 5-Fluorouracil plus Doxorubicin as surgical adjuvant chemotherapy for gastric cancer. Cancer 1991; 67; 2454.
- 8 Park JG, Kramer BS, Lai SL, et al. Chemosenstivity patterns and experssion of human multi drug resistance-associated MDR1 gene by human gastric and colorectal carcinoma cellines J Natal Cancer Inst 1990; 82:193-198.
- 9 Hougior P, Oliveira J, Durferoux M, et al. Efficacy of chemotherapy and combined chemoradiotherapy in gastric adenocarcinoma. Bull Cancer 1989; 70:1007-1020.

(上接第 48 页)

TAE+PAI 与单纯 TAE 相比,虽不能提高有效率,但在下列情况下仍可结合应用,以补充 TAE 的某些不足:①TAE 后病灶明显缩小,肝动脉又没再通,此时可反复多次 PAI 治疗;②血供量少的肝内小转移灶;③门静脉旁的孤立病灶;④肝功能差的病人,可少量栓塞后 1 周再行多次 PAI,两者交替进行。另外我们对 TAE 碘油沉积区进行穿刺活检,发现在大量坏死的瘤细胞“堆”内仍有部分存活的瘤细胞,碘油沉积越稀少存活的瘤细胞越多^[5], PAI 可部分弥补这一缺陷。

三、并发症及其预防

本组 TAE+PAI 与单纯 TAE 相比并发症未见增多,严重并发症主要来自 TAE。笔者曾遇 3 例 TAE 后 1 周内发生急性肝功能衰竭,2 例分别于 7,9 天死亡,术前肝功能正常。其原因可能是肿瘤过大且呈弥漫性生长,或门脉有隐性癌栓,栓塞剂用量偏大,造成大面积肝坏死。所以此类病人首次栓塞碘油用量不宜>10ml,双重栓塞也应慎重。

本组 5 例 TAE 后 48 小时发生呕血及黑便,急诊

内镜见 5 例全部有急性胃粘膜病变表现,3 例同时有食管胃底静脉曲张。所以 TAE 前后应常规口服胃粘膜保护药如雷尼替丁,硫糖铝等。如果术前内镜发现有静脉曲张,则应在术前 7 天口服心得安以降低门脉压,栓塞剂用量也应减少。

本组 PAI 无 1 例上述严重并发症发生,曾有 2 例 PAI 后即刻发生呼吸困难,给予吸氧后缓解,可能是酒精外漏刺激膈神经所致。

参考文献

- 1 林 贵,等.肝动脉化疗、栓塞治疗中、晚期肝癌的疗效和影响因素.中华放射学杂志,1992;5:311.
- 2 于中麟,等.普及原发性肝癌化疗性简易疗法的临床研究.实用内科杂志,1992;12:371.
- 3 王好平,超声介入瘤体内注射无水酒精治疗中晚期肝癌 121 例报告.实用外科杂志,1991;11:266.
- 4 任德萃,等.超声引导经皮肝内无水酒精注射的实验研究.中华放射学杂志,1992;5:303.
- 5 涂 蓉,等.肝癌碘油栓塞后的碘油沉积与肿瘤坏死.中华放射学杂志,1992;5:302.