

在本研究中我们采用动脉止血压迫器与传统手法压迫相结合的方法,既保留了手法压迫安全性高的优点,又利用动脉压迫器缩短了下肢制动时间,减少患者长时间卧床带来的不适和并发症。临床观察止血效果好,血管并发症以及由于患者不适引起的尿潴留和腰痛等并发症均为 3 组中发生率最低的,是较为理想的止血方法,值得临床推广应用。

[参考文献]

[1] 李爱新. 冠状动脉介入术后止血方法比较及护理进展 [J]. 国际护理学杂志, 2006, 25: 401 - 404.

[2] 文倩, 王叶丽. 经皮冠状动脉腔内成形术及支架置入术后预防尿潴留的护理干预[J]. 中国实用护理杂志, 2006, 22: 21.

[3] 贾利新, 孙俊芳, 张玉霄. 老年冠状动脉支架术后两种止血方法止血效果及血管并发症的比较 [J]. 护士进修杂志, 2006, 21: 304 - 306.

[4] 杨鹏生, 董少红, 葛均波, 等. 心导管术拔鞘管后应用经皮血

管闭合器疗效观察 [J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32: 333 - 335.

[5] Ikolsky N Mehran R, Halkin A, et al. Vascular complications associated with arteriotomy closure devices in patients undergoing percutaneous coronary procedures; a meta analysis [J]. Am Coll Cardiol, 2004, 44: 1200 - 1209.

[6] 张建起, 姜铁民, 李玉明, 等. 经皮血管缝合器与封堵器的临床对比观察[J]. 天津医药, 2006, 34: 131 - 132.

[7] 邹春莉, 钟代曲, 黄玲玲. 动脉压迫止血器对经股动脉冠状动脉造影术后止血的效果[J]. 解放军护理杂志, 2010, 27: 245 - 247.

[8] Benson LM, Wunderly D, Perry B, et al. Determining best practice: Comparison of three methods of femoral sheath removal after cardiac interventional procedures [J]. Heart Lung, 2005, 34: 115 - 121.

[9] Aksoy M, Becquemin JP, Desgranges P, et al. The safety and efficacy of angioseal in the therapeutic endovascular interventional [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2006, 32: 90 - 93.

(收稿日期: 2011-12-15)

(本文编辑: 俞瑞纲)

·临床研究 Clinical research·

经动脉化疗栓塞联合伽玛刀治疗原发性肝癌的疗效评价

张志良, 杨学东, 温阿明, 万军平

【摘要】 目的 评估经皮动脉化疗栓塞(TACE)联合伽玛刀治疗原发性肝癌的近期临床疗效。方法 259 例原发性肝癌患者,随机分成 A、B 两组,A 组(联合治疗组)135 例采用 TACE + 伽玛刀治疗,B 组(对照组)124 例采用 TACE 治疗。完成治疗 3 个月后复查肿瘤大小,所有病例随访 2 年。**结果** 259 例患者全部完成治疗,A、B 两组总有效率(CR + PR)分别为 83.7%、50.8%;6、12、18、24 个月的生存率分别为 96.2%、85.9%、71.2%、54.1%和 82.3%、65.3%、52.4%、33.1%,差异有统计学意义;不良反应无明显差异。**结论** TACE 联合伽玛刀治疗原发性肝癌有较好的近期效果,优于单纯介入治疗,远期疗效尚待进一步观察。

【关键词】 原发性肝癌; 经动脉化疗栓塞; 伽玛刀

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2012)-07-0596-04

Evaluation of TACE combined with gamma-knife radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma
ZHANG Zhi-liang, YANG Xue-dong, WENA-ming, WAN Jun-ping. Department of Radiology, No.411 Hospital of People's Liberation Army, Shanghai 200081, China

Corresponding author: YANG Xue-dong, E-mail: yangxd581@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the therapeutic effect of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with gamma-knife radiotherapy in treating primary hepatocellular carcinoma. **Methods** A total of 259 patients with advanced primary hepatocellular carcinoma were enrolled in this study. The patients were randomly divided into study group (n = 135) and control group (n = 124). The patients in study group

received TACE together with gamma-knife radiotherapy, while patients in control group received TACE only. Three months after the treatment, the lesion's size was

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2012.07.17

作者单位: 200081 上海 海军第四一医院放射科

通信作者: 杨学东 E-mail: yangxd581@163.com

measured. All patients were followed up for 24 months. **Results** The scheduled treatment plan was completed in all patients. The total effective rate (CR + PR) of the study group and the control group was 83.7% and 50.8%, respectively. The survival rate of 6, 12, 18 and 24 months for the study group was 96.2%, 85.9%, 71.2% and 54.1%, respectively, while for the control group the survival rate of 6, 12, 18 and 24 months was 82.3%, 65.3%, 52.4% and 33.1%, respectively. Significant difference in the survival rate existed between the two groups. No obvious difference in the incidence of adverse effect was found between the two groups. **Conclusion** TACE combined with gamma-knife radiotherapy has excellent short-term effect for primary hepatocellular carcinoma. This technique is superior to simple TACE in treating advanced hepatocellular carcinoma, although its long-term effect needs to be further studied. (J Intervent Radiol, 2012, 21: 596-599)

[Key words] primary hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; gamma-knife

原发性肝癌恶性程度高, 发现后不经任何治疗, 自然生存期仅有数月。由于起病隐匿, 发现时绝大多数患者已属中晚期, 失去了手术时机, 只能采取保守治疗。介入是治疗原发性肝癌的有效方法之一, 伽玛刀是局部精确放射性治疗的手段, 我院采用两者联合的方法治疗原发性肝癌, 效果良好, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

本研究共入选患者 259 例, 男 204 例, 女 55 例, 其中 185 例经病理学证实, 未经病理证实的 71 例符合 2001 年全国抗癌协会肝癌专业委员会通过的原发性肝癌诊断标准。所有病例经影像学、AFP 和肝功能检查确诊, TNM 分期为 II 期及以上, 肿瘤直径 2.2 ~ 16.4 cm, 每例肝内肿瘤数目 ≤ 4 个; 合并肝硬化者 207 例; 肝功能分级为 Child-Pugh A 或 B 级; 预计生存期 > 3 个月。按随机原则分成 A、B 两组, A 组采用 TACE 联合伽玛刀治疗, B 组采用 TACE 治疗。A 组共 135 例, 男 106 例, 女 29 例, 年龄 26 ~ 79 岁, 平均 53 岁; AFP 升高 101 例; 单发病灶 92 例, 2 ~ 4 个病灶 43 例; 伴门静脉(或及肝静脉、下腔静脉)癌栓 35 例。B 组共 124 例, 男 98 例, 女 26 例, 年龄 27 ~ 79 岁, 平均 53 岁; AFP 升高 95 例; 单发病灶 86 例, 2 ~ 4 个病灶 38 例; 伴门静脉(或及肝静脉、下腔静脉)癌栓 31 例。两组患者年龄、病情程度有可比性。均获患者知情同意。

1.2 治疗方法

1.2.1 A 组 为联合治疗组, 先进行 1 ~ 3 次的 TACE, 末次 TACE 完成后 5 ~ 30 d 再行伽玛刀治疗。TACE 采用 Seldinger's 技术, 经股动脉穿刺, 置

入导管鞘, 将 RH 导管选择性插入腹腔动脉干或肠系膜上动脉, 常规造影和 DSA, 了解肿瘤供血染色情况, 再将导管超选插入肿瘤靶血管行灌注化疗及栓塞治疗。灌注常采用三联用药, 通常为: 5-FU 500 ~ 1 000 mg、表阿霉素 30 ~ 50 mg、卡铂 200 ~ 300 mg(或 MMC 12 ~ 20 mg、或羟基喜树碱 10 ~ 20 mg); 栓塞先采用超液化碘油 5 ~ 20 ml 与表阿霉素 10 ~ 20 mg 的混悬液, 脉冲式缓缓注入; 结果以肿瘤内碘油聚积较明显或(和)边缘出现小的“血管铸型”为标准; 部分再用直径 1 ~ 2 mm 的明胶海绵碎粒栓塞。栓塞后点片显示, 肿瘤新生血管及靶血管闭塞。伽玛刀治疗采用设备为 OUR-QGD 立体定向体部放射治疗系统, ⁶⁰Co 放射源。患者平卧于定位床, 内置负压袋, 抽真空成型固定躯体, 螺旋 CT 2.5 ~ 5 mm 层距扫描病变区域, 仔细核准患者体位、体表标记点及 X、Y、Z 坐标参数, 将获得的图像和相关数据输入治疗计划系统, 勾画肿瘤计划治疗靶区、排布靶点, 并对剂量分布进行调整优化, 以 50% ~ 80% 等剂量线包绕计划靶区; 每次剂量 3 ~ 5 GY, 8 ~ 12 次为一疗程, 每疗程总剂量 36 ~ 50 GY, 隔日治疗。

1.2.2 B 组 为对照组, 仅进行 TACE 治疗, 一般 2 ~ 3 次。每次间隔大约 1 个月, 方法同前。

1.2.3 疗效评价 所有患者完成治疗后 3 个月复查 CT、MRI、肝肾功能、血常规、AFP, 了解肿瘤大小。按照 WHO 关于实体肿瘤的疗效评价标准, 分为: 完全缓解(CR): 肿瘤完全消失, 持续 4 周以上, 无新发病灶。部分缓解(PR): 肿瘤缩小 50% 以上, 维持 4 周以上, 且无新病灶出现。无变化(NC): 肿瘤缩小 50% 以下或增大未超过 25%。进展(PD): 肿瘤增大 25% 以上或出现新发病灶。所有完成治疗患者随访 2 年。

2 结果

2.1 近期疗效

所有病例于治疗结束后 3 个月复查 CT 或 MRI, 按 WHO 关于实体瘤的疗效标准判断近期效果, 见表 1、图 1。

表 1 两组治疗结束后 3 个月疗效评定

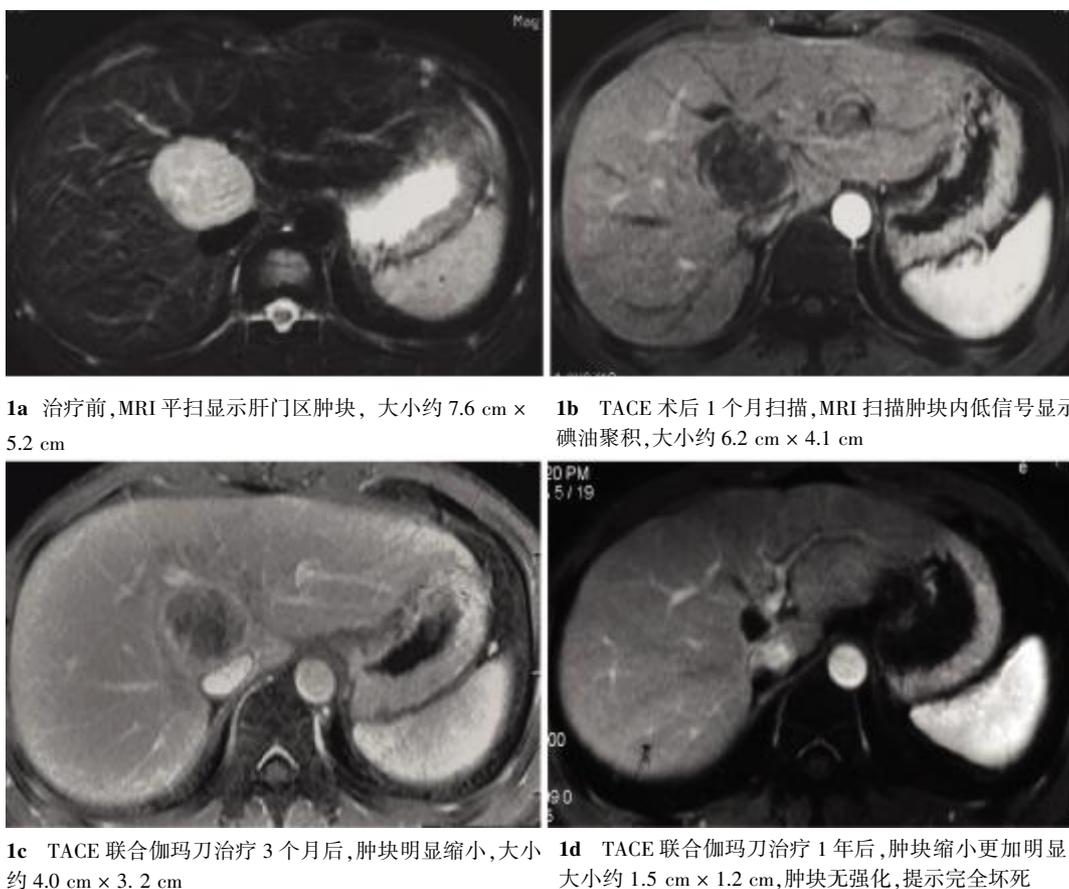
组别	疗效评定				
	CR	PR	NC	PD	CR + PR
A 组	26	87	16	6	83.7%
B 组	11	52	45	16	50.8%

两组总有效率比较, χ^2 值为 32.1, 差异有统计学意义 $P < 0.01$ 。

生存率: A、B 两组 6、12、18、24 个月的生存率分别为 96.3% (130/135)、85.9% (116/135)、71.2% (97/135)、54.1% (73/135) 和 82.3% (102/124)、65.3% (81/124)、52.4% (65/124)、33.1% (41/124)。

两组 6、12、18、24 个月的生存率比较, χ^2 值分别为 13.6、15.1、10.4、11.7, 差异有显著性 P 值均 < 0.01 。

AFP 转阴率: A、B 两组分别为 64.4% (65/101) 和 48.4% (46/95)。两组比较 χ^2 值为 5.06, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。



1a 治疗前, MRI 平扫显示肝门区肿块, 大小约 7.6 cm × 5.2 cm
 1b TACE 术后 1 个月扫描, MRI 扫描肿块内低信号显示碘油聚积, 大小约 6.2 cm × 4.1 cm
 1c TACE 联合伽玛刀治疗 3 个月后, 肿块明显缩小, 大小约 4.0 cm × 3.2 cm
 1d TACE 联合伽玛刀治疗 1 年后, 肿块缩小更加明显, 大小约 1.5 cm × 1.2 cm, 肿块无强化, 提示完全坏死

图 1 原发性肝癌 TACE 联合伽玛刀治疗及随访

2.2 不良反应

两组大部分患者出现不同程度的不良反应, 包括消化道和血液系统反应, 如: 恶心、呕吐、纳差; 肝区疼痛; 低热; 低蛋白血症; 外周血白细胞下降等, 经对症及支持治疗缓解。部分患者出现肝功能异常 (转氨酶升高、出现黄疸或加重), 肾功能异常等, 经保肝、利尿等处理, 症状缓解。另外, 尚出现肠梗阻 2 例 (放射治疗中), 胃溃疡 1 例 (胃镜检查证实), 放射性肺炎 3 例, 与放射治疗有关, 经内科对症处理好转、痊愈。

3 讨论

原发性肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 与其相关的死亡率已高居恶性肿瘤第 3 位。由于起病隐匿, 大多数患者发现时已是中晚期, 只有少数患者适合手术切除^[1], 大多数患者只能采取姑息治疗。肝癌的治疗方法较多, 包括: TACE、射频消融治疗、无水乙醇消融、冷冻治疗等, 但都有其局限性。TACE 是较有效的疗法, 由于肿瘤血供 95% 以上来自肝动脉, 所以 TACE 后, 可明显减少血供, 癌结节

发生不同程度的坏死,肿瘤缩小。但由于肿瘤边缘肝动脉、门静脉双重供血^[2]及侧支循环的形成,仍有部分残留癌细胞,这是肿瘤复发及恶化的基础。肝癌的放射治疗经历了全肝照射、局部照射、全肝移动条照射、手术定位照射、局部超分割照射,直到最近的伽玛刀照射。伽玛刀解决了放射治疗中的肿瘤定位及精确照射的难题。据研究,当照射肝组织体积小于肝脏体积 33%,靶区剂量达到 66.0 ~ 72.6 Gy 时,是安全的。Choi 等^[3]和 Kwon 等^[4]认为,伽玛刀治疗安全、有效。由于肝脏恶性肿瘤的根治剂量需达到 60 Gy/30 次,所以对于较小的肿瘤,理论上伽玛刀治疗会发生完全坏死;但对于一些较大的肿瘤,伽玛刀治疗只能是抑制性、姑息性治疗。同时,由于治疗过程中呼吸运动的影响、定位的误差、肿瘤边缘的不规则等,单纯放射治疗,肿瘤的完全坏死率不高,仅约 8.0%^[5]。另外,对于一些潜在性、多中心性的微小病灶,伽玛刀无法进行精确定位治疗。我们采用联合治疗的方法,由于治疗的协同作用,有效率提高到 83.7%,2 年生存率提高到 54.1%。这与以下 5 点有关:①TACE 和伽玛刀治疗互相增效。介入后,肿瘤细胞受到不同程度的损伤,同时,由于药物的增敏作用,增加了伽玛刀治疗的杀伤效应。②TACE 是对肝癌的整体性治疗,同时可杀灭主灶之外的微小癌灶;伽玛刀治疗是一种局部放疗,使局部癌细胞凋亡。③TACE 和伽玛刀对处于不同生长期的癌细胞杀伤作用不同。④TACE 治疗后,肿块缩小,可提高伽玛刀对肿瘤细胞的杀伤效果,减少对正常组织的损伤。⑤小部分乏血管肝癌或肿瘤乏血供区碘油聚积不明显,伽玛刀治疗能弥补介入治疗的不足。因此,TACE 和伽玛刀联合治疗,提高了治疗效果。据苏加利等^[6]报道,介入联合伽玛刀治疗早期原发性肝癌,其疗效与手术切除相当。

目前,肝癌治疗没有明确的统一方法,多认为综合治疗优于单一治疗^[7]。我们的联合治疗也支持这点。同单纯介入治疗相比,疗效明显提高,有显著性差异。影响肝癌疗效的因素较多,如肝硬化 Child-Pugh 分级、肿块大小、门静脉瘤栓、肿瘤分型、分期、治疗方法、不良反应等,但最重要的是肝硬化 Child-

Pugh 分级、肿块大小、门静脉瘤栓及远处转移。

伽玛刀治疗原发性肝癌,最严重的不良反应是致命的急性放射性肝炎,表现为短期内肝脏迅速肿大,大量腹水,有时伴有黄疸,肝功能异常。多发生在放疗后的 1 ~ 2 个月。由于我们采取了精确定位、腹部加压、实时监控、剂量限定、照射体积预估、术后保肝等措施,无一出现严重并发症。

尚存在的问题:①对于较小的肿瘤,尤其 3 cm 以下的肿块是否存在过度治疗。②如何确定 TACE 与伽玛刀序贯治疗的顺序。

但我们仍认为,介入联合伽玛刀治疗原发性肝癌是值得肯定的方法,有较好的近期治疗效果^[8],优于单纯介入治疗,其远期疗效尚需进一步观察。

[参 考 文 献]

- [1] 陈新国,朱晓丹,李威,等.肝移植治疗原发性肝癌 88 例临床分析[J].中华肿瘤杂志,2006,28:628-631.
- [2] 胡洋.肝动脉联合门静脉栓塞化疗治疗巨块型肝癌的临床分析[J].黑龙江医药科学,2009,32:53.
- [3] Choi BO, Jang HS, Kang KM, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with primary hepatocellular carcinoma [J]. Jpn J Clin Oncol, 2006, 36: 154 - 158.
- [4] Kwon JH, Bae SH, Kim JY, et al. Long-term effect of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma ineligible for local ablation therapy or surgical resection. Stereotactic radiotherapy for liver cancer[J]. BMC Cancer, 2010, 10: 475.
- [5] 徐燮渊,俞受程,曾逸闻,等.现代肿瘤放射治疗学[M].北京:人民军医出版社,2000:506-508.
- [6] 苏加利,谢小峰,莫静姿,等.早期原发性肝癌介入化疗栓塞联合伽玛刀治疗与手术治疗的疗效分析[J].医学临床研究,2010,9:1678-1682.
- [7] 张鑫,沙小峰,黄宗亚,等.肝动脉化疗栓塞联合伽玛刀治疗中晚期肝癌的疗效分析[J].中国现代医生,2010,48:37-38.
- [8] 姜华,袁曙光,闫东,等.经肝动脉化疗栓塞结合伽玛刀治疗肝癌的临床疗效分析[J].临床放射学杂志,2009,28:1440-1443.

(收稿日期:2011-11-27)

(本文编辑:俞瑞宁)