

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.24.018

围手术期介入治疗对伽玛刀治疗肝癌肝硬化临床疗效及预后的影响 *

王 宏¹ 夏永寿² 加 静³ 苏海川^{1Δ} 魏鹏飞⁴

(1 唐都医院肿瘤科 陕西 西安 710038; 2 西安市长安医院血液科 陕西 西安 710016;

3 西安医学院第二附属医院肿瘤内科 陕西 西安 710038; 4 陕西中医药大学附属医院放疗科 陕西 咸阳 712046)

摘要 目的:探究围手术期介入治疗对伽玛刀治疗肝癌肝硬化临床疗效及预后的影响。**方法:**选取 2013 年 1 月~2015 年 1 月在我院就诊的肝癌肝硬化患者共 61 例,按照随机数字表法分为对照组(30 例)和观察组(31 例),对照组患者仅进行伽玛刀治疗,观察组患者进行围手术期介入治疗联合伽玛刀治疗,比较两组患者治疗后的总有效率、治疗后 1 年和 3 年的生存率以及不良反应的发生情况。**结果:**观察组患者治疗后总有效率为 77.4%,显著高于对照组(53.3%, $P<0.05$);观察组治疗后 1 年和 3 年生存率分别为 74.2%、45.2%,均显著高于对照组(53.3%、20.0%, $P<0.05$);两组患者治疗后均发生不同程度的不良反应,但对对症治疗均有效好转,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**围手术期介入治疗联合伽玛刀治疗肝癌患者可以有效提高治疗的总有效率以及治疗后 1 年和 3 年的生存率,且安全性好。

关键词:围手术期;介入治疗;伽玛刀;肝癌;肝硬化;临床疗效

中图分类号:R657.31;R735.7 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2018)24-4686-04

Effect of Perioperative Interventional Therapy on the Gamma Knife in the Treatment of Hepatocellular Cirrhosis and Its Prognosis*

WANG Hong¹, XIA Yong-shou², JIA Jing³, SU Hai-chuan^{1Δ}, WEI Peng-fei⁴

(1 Oncology Department, Tangdu Hospital, Xi'an Shaanxi, 710038, China; 2 Hematology Department, Xi'an Changan Hospital, Xi'an Shaanxi, 710016, China; 3 Internal Medicine-Oncology Department, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi, 710038, China; 4 Radiotherapy department, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi, 712046, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effect of perioperative interventional therapy on the clinical efficacy and prognosis of gamma knife radiosurgery for liver cirrhosis. **Methods:** 61 cases of patients with liver cirrhosis treated in our hospital from January 2013 to January 2015 were divided into the control group (30 cases) and the observation group (31 cases). The patients in control group were treated with gamma knife alone. The patients in observation group were treated with gamma knife treatment in the perioperative period. The total effective rate, 1- and 3-year survival rate and incidence of adverse reactions after treatment were observed and compared between two groups. **Results:** After treatment, the total effective rate of observation group was 77.4%, which was significantly higher than that of the control group (53.3%, $P<0.05$). The 1- and 3-year survival rates of observation group were 74.2% and 45.2%, respectively, which were significantly higher than those of the control group (53.3% and 20%, $P<0.05$). After treatment, various adverse reactions were found in both groups, but there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Interventional therapy combined with gamma knife can effectively improve the total effective rate and the 1- and 3-year survival rates in the treatment of liver cancer patients, and there is no significant increase in the incidence of adverse reactions with good safety.

Key words: Perioperative period; Interventional therapy; Gamma knife; Liver cancer; Liver cirrhosis; Clinical efficacy

Chinese Library Classification(CLC): R657.31; R735.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)24-4686-04

前言

近年来,随着社会环境和人们饮食结构的变化,肝癌的发病率逐渐增加,已成为我国最常见的恶性肿瘤之一。由于肝癌早期临床症状并不明显,大多数患者确诊时多已发展成中晚期,无法进行手术治疗,从而转为姑息治疗方法^[1]。目前,介入治疗已成为公认的治疗肝癌的有效方法之一。随着医疗技术的不断

断发展,伽玛刀技术已成为一种精确的放射治疗技术^[2-4]。伽玛刀不仅可实现靶区的三维适形计划,而且低分割照射增加单次放射剂量,有利于提高放射生物学效应。但对原发性肝癌患者单纯行伽玛刀治疗有一定的限制^[5]。虽然介入治疗和伽玛刀均为较成熟的技术,但将其联合起来治疗肿瘤在国内外尚处于临床研究阶段。有研究显示介入治疗联合伽玛刀治疗肝癌可以有效提高临床治疗效率和患者生存率^[6]。因此,本研究选取我院收

* 基金项目:陕西省教育厅科学研究计划项目(2013JK0799)

作者简介:王宏(1971-),男,本科,副主任医师,研究方向:肿瘤内科治疗,电话:13891856196, E-mail: wanghong_19711208@163.com

Δ 通讯作者简介:苏海川(1971-),男,博士,主任医师,研究方向:肿瘤综合治疗,电话:029-84717592, E-mail: wanghong_19711208@163.com

(收稿日期:2018-08-03 接受日期:2018-08-28)

治 61 例肝癌肝硬化患者,主要探讨了围手术期介入治疗对伽玛刀治疗肝癌肝硬化临床疗效及预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院在 2013 年 1 月~2015 年 1 月收治的肝癌肝硬化患者共 61 例,按照随机数字表法分为对照组(30 例)和观察组(31 例)。对照组:男 18 例,女 12 例,年龄 27~83 岁,平均年龄(54.68 ± 2.47)岁,肿瘤直径为 3~15 cm,平均直径为(8.23 ± 1.32)cm,其中单发肿瘤 21 例,多发肿瘤 9 例,肝功能 Child-Pugh 分级:A 级 19 例,B 级 11 例,根据 TNM 分期:II 期 12 例,III 期 18 例,进行伽玛刀治疗;观察组:男 21 例,女 10 例,年龄 26~81 岁,平均年龄为(53.82 ± 2.25)岁,肿瘤直径为 3~16 cm,平均直径为(8.78 ± 1.43)cm,其中单发肿瘤 23 例,多发肿瘤 8 例,肝功能 Child-Pugh 分级:A 级 20 例,B 级 11 例,根据 TNM 分期:II 期 14 例,III 期 17 例,进行围手术期介入治疗联合伽玛刀治疗。

纳入标准:①可以收集到患者完整的检查和治疗资料;②患者均符合肝癌的临床诊断标准,并且均经病理检查确诊;③经过医院伦理委员研究表示,本研究过程符合医学伦理,且所有患者均签署知情同意书。排除标准:①其他类型的肝硬化患者;②患有影响本文研究结果的疾病;③依从性差、不配合或者拒绝参加研究者。

1.2 治疗方法

对照组患者进行伽玛刀治疗,采用 LUNATM-260 型立体定向伽玛射线旋转聚焦全身放射治疗系统及其治疗计划系统进行治疗,首先在治疗前,将患者按照治疗要求利用真空袋进行体位的固定,保证患者处于平静呼吸状态,利用 4 排 CT 增强扫描,层厚 5 mm,利用网络将图像传送到治疗计划系统中。然后勾画出靶区,利用 MRI 和 PET-CT 将肿瘤的体积(GTV)和周围可能危及的正常器官(正常肝组织、肾脏、心脏、胃肠等)大体勾画出来,在 GTV 周围 5~10 mm 范围内作为靶体积(PTV),头脚方向向外扩展 10~15 mm,根据每个患者不同的呼吸动度、病灶大小以及位置等具体情况来设定向外扩展的范围。射线剂量要求 50%覆盖 PTV,病灶大小为 3~5 cm,每次剂量为 6~10 Gy,共进行 4~8 次,病灶大小为 5~10 cm,每次剂量为 4~6 Gy,共进

行 6~12 次,病灶大小大于 10 cm,每次剂量为 3~5 Gy,共进行 10~15 次,每周进行五次,总剂量为 40~60 Gy。对于靠近正常组织和器官的病灶,照射时应将单次的剂量降低,将次数增加,从而降低不良反应的发生率。

观察组患者除了进行上述伽玛刀治疗外,还进行介入治疗。介入治疗采用 Seldinger's 技术,选择股动脉进行穿刺,放入导管鞘,然后选择在腹腔动脉干或肠系膜上动脉插入导管,利用数字减影技术对血管进行造影了解病灶的血供,然后选择在肝固有动脉插入导管进行灌注化疗,化疗常用药物为 5-FU、表阿霉素、卡铂霉素。灌注化疗后,在肿瘤靶血管内插入导管,进行栓塞治疗,栓塞药物为 5~20 mL 进口液化碘油和表阿霉素的混悬液,然后部分患者加用明胶海绵碎粒以了解栓塞效果。完成后取出导管,对穿刺点进行压迫止血并进行加压包扎,穿刺点应用沙袋压迫 12 小时,患者需保持平卧姿势 24 h。一般情况下进行 1~3 次介入治疗后进行伽玛刀治疗。

1.3 观察指标

观察指标包括两组患者治疗后的总有效率、治疗后 1 年和 3 年的生存率(随访截止时间为 2018 年 1 月)以及不良反应的发生情况。WHO 实体瘤近期疗效标准评价,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD),总有效率等于 CR 患者数加 PR 患者数除以总患者数再乘以百分之百,以两个最大垂直径乘积变化为标准,CR:全部病灶消失维持 4 周;PR:缩小 50%维持 4 周;SD:非 CR/PR;PD:增加 25%,增加前非 CR/PR/SD。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料用百分比(%)表示,组间比较采用卡方检验(χ^2),取 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后总有效率比较

与对照组 [53.3%(16/30)] 比较,观察组总有效率[77.4%(24/31)]显著升高($P < 0.05$),详见表 1。

表 1 两组治疗后总有效率比较[例(%)]

Table 1 Comparison of the total effective rate between the two groups after treatment[n(%)]

Groups	n	CR	PR	SD	PD	Total effective rate (%)
Observation group	31	4(12.9)	20(64.5)	5(16.1)	2(6.5)	77.4
Control group	30	2(6.7)	14(46.7)	7(23.3)	7(23.3)	53.3
χ^2	-	-	-	-	-	4.648
P	-	-	-	-	-	0.011

2.2 两组治疗后 1 年和 3 年的生存率比较

观察组治疗后 1 年和 3 年生存率分别为 74.2%、45.2%,均显著高于对照组 (53.3%、20.0%),差异具有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2。

2.3 两组治疗后不良反应发生情况比较

两组患者治疗后不良反应发生率比较差异不具有统计学意义($P > 0.05$),且经对症治疗后均可有效好转,详见表 3。

3 讨论

肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,病死率较高,手术切

表 2 两组治疗后 1 年和 3 年的生存率比较[例(%)]

Table 2 Comparison of 1- and 3-year survival rate after treatment between two groups[n(%)]

Group	n	1-year survival rate	3-year survival rate
Observation group	31	23(74.2)	14(45.2)
Control group	30	16(53.3)	6(20.0)
χ^2		4.123	5.735
P		0.021	0.011

表 3 两组治疗后不良反应的发生情况比较[例(%)]

Table 3 Comparison of the incidence of adverse reactions between two groups after treatment[n(%)]

Groups	n	Gastrointestinal reaction	Acute liver adverse reaction	Hematological toxicity
Observation group	31	14(45.2)	10(32.3)	13(41.9)
Control group	30	12(40.0)	8(26.7)	11(36.7)
χ^2		0.062	0.145	0.224
P		0.104	0.135	0.116

除是目前主要的治疗手段之一,但由于肝癌患者在确诊时通常已进入中晚期,手术切除率较低,故多采用姑息疗法进行治疗^[7,8]。介入治疗目前被公认是一种有效的治疗方法,也是不能进行手术治疗的肝癌的首选方法^[9-12]。通过药物可以有效减少肿瘤的血液供给,从而使肿瘤发生不同程度的坏死,使肿瘤的大小有所降低,但是由于在介入治疗过程中,会有侧支循环建立,而且门静脉对于肿瘤血供的代偿性也有所增加,不易阻断主要肿瘤周围子结节的供血小动脉,不能使肿瘤完全坏死,在肿瘤周围仍然可以见到残留的细胞,从而易导致肿瘤复发,单纯治疗效果并不理想^[13-17]。

伽玛刀是一种精确的放射治疗技术,其最大的特点是可以将照射剂量呈弧形的集中到肿瘤区域,从而最大限度地减少肿瘤细胞杀伤,保护周围正常组织^[18-20]。有研究显示对于较小的肿瘤,伽玛刀可以完全将肿瘤细胞杀死,但对于较大的肿瘤,伽玛刀治疗效果并不理想。同时,由于治疗过程中存在一定的影响因素,如定位误差、呼吸运动的影响以及肿瘤边缘不规则等,单纯使用伽玛刀治疗肝癌的有效率不高^[21-23]。有研究显示将介入治疗联合伽玛刀对肝癌患者进行治疗不仅可以有效提高近期临床效果,而且远期临床效果也有明显改善^[24-26]。介入治疗和伽玛刀联合治疗时,由于两种治疗方法作用于不同生长周期的肿瘤细胞,故对处于不同生长周期的肿瘤细胞具有受到不同程度的杀伤力,可达到杀死更多肿瘤细胞的目的,且介入治疗的药物可以增加伽玛刀的杀伤效应,提高伽玛刀的治疗效果^[27]。介入治疗是对肿瘤整体的治疗,不仅可以使肿瘤范围缩小,有利于伽玛刀的进一步治疗,而且可以杀伤一些微小的病灶,提高肿瘤细胞坏死率,而伽玛刀是一种局部的治疗方法,两种治疗方法具有互补性,同时具有协同作用,有效增加了肿瘤细胞的坏死率,提高了临床治疗效果。

本研究结果显示介入治疗联合伽玛刀治疗肝癌可以有效提高治疗总有效率,这与之前的报道内容相近^[28]。而且患者治疗后 1 年和 3 年的生存率也有显著提高,近远期临床效果改善。与单纯使用伽玛刀进行治疗相比,介入治疗联合伽玛刀对

肝癌患者进行治疗的不良反应的发生率无显著增加,而且经过对症治疗后均可缓解。有研究指出对于出现急肝性不良反应的患者,可以给予异甘草酸镁注射液等药物进行保肝治疗,或者将伽玛刀的治疗间隔时间延长;对于出现血液学毒性的患者而言,可以给予粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子和血利生等药物进行治疗,均可缓解^[29-31]。

综上所述,围手术期介入治疗联合伽玛刀治疗肝癌患者可以有效提高治疗的总有效率以及治疗后 1 年和 3 年的生存率,且安全性好。

参考文献(References)

- [1] Jang Y J, Kim H O. The Effect of Pain Relieving Intervention During Infiltration among Gamma Knife Surgery Patients for Stereotactic Frame Fixation [J]. Journal of Korean Academy of Nursing, 2018, 48 (2): 221
- [2] Ogino A, Hirai T, Serizawa T, et al. Clinical features of brain metastases from hepatocellular carcinoma using gamma knife surgery [J]. Acta Neurochirurgica, 2018, 160(5): 1-7
- [3] Ma Y, Zheng C, Feng Y, et al. Bevacizumab for the Treatment of Gamma Knife Radiosurgery-Induced Brain Radiation Necrosis [J]. Journal of Craniofacial Surgery, 2017, 28(6): e569
- [4] Park S C, Lee J K, Kim C H, et al. Gamma-knife subcaudate tractotomy for treatment-resistant depression and target characteristics: a case report and review [J]. Acta Neurochirurgica, 2017, 159(1): 113-120
- [5] Yamada S M, Tomita Y, Shibui S, et al. A Case of Breast Cancer Brain Metastasis with a 16-Year Time Interval without Evidence of Cancer Recurrence [J]. Journal of Breast Cancer, 2017, 20(2): 212-216
- [6] Schimmel W C M, Verhaak E, Hanssens P E J, et al. A randomised trial to compare cognitive outcome after gamma knife radiosurgery versus whole brain radiation therapy in patients with multiple brain metastases: research protocol CAR-study B [J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 218
- [7] Vasudeva V, Tenkanidiyoor Y S, Radhakrishna V, et al. Palliative effects of lutein intervention in gamma-radiation-induced cellular damages in Swiss albino mice [J]. Indian Journal of Pharmacology, 2017,

- 49(1): 26
- [8] Boriu P Y, Tuleasca C, Muraciale X, et al. Gamma Knife radiosurgery for glossopharyngeal neuralgia: A study of 21 patients with long-term follow-up[J]. *Cephalalgia*, 2017, 38(3): 033310241769896
- [9] Cho K R, Lee K M, Han G, et al. Gamma Knife Radiosurgery for Cancer Metastasized to the Ocular Choroid [J]. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 2018, 61(1): 60
- [10] Castinetti F, Brue T. Pituitary gland: Gamma Knife for Cushing disease - time for a reappraisal? [J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2017, 13(11): 628-629
- [11] Niranjana A, Flickinger J C. Dose fractionated gamma knife radiosurgery for large arteriovenous malformations [J]. *Neurology India*, 2017, 65(4): 697-698
- [12] Imber B S, Kanungo I, Braunstein S, et al. Indications and Efficacy of Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery for Recurrent Glioblastoma: Two Decades of Institutional Experience [J]. *Neurosurgery*, 2017, 80(1): 129
- [13] Régis J, Lagmari M, Carron R, et al. Safety and efficacy of Gamma Knife radiosurgery in hypothalamic hamartomas with severe epilepsies: A prospective trial in 48 patients and review of the literature[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(Suppl 8): 60
- [14] Zibar T K, Dušek T, Kraljević I, et al. Hypopituitarism after gamma knife radiosurgery for pituitary adenoma [J]. *Endocrine Research*, 2017, (2): 1-7
- [15] Inoue T, Hirai H, Shima A, et al. Long-term outcomes of microvascular decompression and Gamma Knife surgery for trigeminal neuralgia: a retrospective comparison study[J]. *Acta Neurochirurgica*, 2017, 159(11): 2137-2137
- [16] Castinetti F, Brue T, Morange I, et al. Gamma Knife radiosurgery for hypothalamic hamartoma preserves endocrine functions[J]. *Epilepsia*, 2017, 58 Suppl 2(S2): 72
- [17] Wei J, Dong X F, Du F M, et al. Successful gamma knife radiosurgery combined with S-1 in an elderly man with local recurrent pancreatic cancer: A case report[J]. *Medicine*, 2017, 96(51): e9338
- [18] Weiner R L. 202 Gamma Knife Pituitary Sblation for Chronic Cancer Pain Control[J]. *Neurosurgery*, 2017, 64(CN_suppl_1): 254-254
- [19] Coen O, Badri S E, Hatfield P, et al. P2.01-060 Outcomes Following Gamma Knife Radiosurgery in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer with Brain Metastases [J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2017, 12(11): S2092
- [20] Na Y C, Jung H H, Kim H R, et al. Predictive factors of early distant brain failure after gamma knife radiosurgery alone in patients with brain metastases of non-small-cell lung cancer [J]. *Journal of Neuro-Oncology*, 2017, 132(2): 1-8
- [21] Xiang D, He J, Wang H, et al. Liver transplantation for decompensated liver cirrhosis caused by progressive familial intrahepatic cholestasis type 3: A case report[J]. *Medicine*, 2017, 96(50): e7716
- [22] Liang C L, Liliang P C, Chen T B, et al. The risk of cataractogenesis after gamma knife radiosurgery: a nationwide population based case-control study[J]. *Bmc Ophthalmology*, 2017, 17(1): 40
- [23] Raboud M, Tuleasca C, Maeder P, et al. Gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations: general principles and preliminary results in a Swiss cohort [J]. *Swiss Medical Weekly*, 2018, 148(13): w14602
- [24] Mukherjee K K, Kumar N, Tripathi M, et al. Dose fractionated gamma knife radiosurgery for large arteriovenous malformations on daily or alternate day schedule outside the linear quadratic model: Proof of concept and early results. A substitute to volume fractionation [J]. *Neurology India*, 2017, 65(4): 826
- [25] Koscielny J, Von H C, Zeymer U, et al. Dual Antiplatelet Therapy in the Perioperative Period - To Continue or Discontinue Treatment?[J]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 2017, 142(16): 1223
- [26] Solomon, Philip, Calabrese, et al. Therapeutic Advances in the Perioperative Period for Older Adults [J]. *American Journal of Therapeutics*, 2018, 25(1): e81-e91
- [27] Xue F, Huang F. The Effect of Psychological Intervention on Nutrient Status of Perioperative Patients with Lung Cancer [J]. *Iranian Journal of Public Health*, 2018, 47(4): 531-537
- [28] Kogure E, Hara T, Ishii T, et al. Changes in fatigue and physical function with age for patients with gastrointestinal cancer in the perioperative period: a comparison between older and young patients [J]. *Journal of Physical Therapy Science*, 2017, 29(11): 2004-2008
- [29] Zhang B, Yao Y, Sun Q F, et al. Circulating microRNA-21 as a predictor for vascular restenosis after interventional therapy in patients with lower extremity arterial occlusive disease[J]. *Bioscience Reports*, 2017, 37(2): BSR20160502
- [30] Yang X, Zhang H, Kong F, et al. Effect of Huisheng oral solution on coagulation function in perioperative period in patients with primary lung cancer[J]. *Journal of Thoracic Disease*, 2017, 9(7): 1891
- [31] He H, Ke B B, Li Y, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy in patients receiving cardiovascular implantable electronic devices: a network meta-analysis [J]. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, 2017, 50(1): 1-19