

三维适形放疗与介入疗法治疗肝源性脾功能亢进 45 例

叶玲玲,段爱雄

(安徽医科大学附属安庆医院肿瘤内科,安徽 安庆 246000)

摘要:**目的** 比较三维适形放疗及介入方法治疗脾功能亢进(脾亢)的疗效、不良反应。**方法** 回顾性分析安徽医科大学附属安庆医院 2010 年 5 月至 2016 年 5 月脾亢伴血小板减少症或白细胞减少症患者 45 例,其中 25 例采用三维适形放射治疗,20 例采用介入治疗。采用重复测量方差分析方法判断不同组别随着时间的变化对研究对象脾脏大小、血常规指标的影响。**结果** 时间因素对脾脏长度及深度的影响差异有统计学意义($F=3.181, P=0.046; F=4.162, P=0.037$);组别对脾脏长度及深度的影响差异无统计学意义($F=0.793, P=0.378; F=3.932, P=0.054$);治疗后,放疗组/介入组的白细胞计数($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)为 $(6.02 \pm 1.56)/(5.15 \pm 1.52)$ 及血小板计数($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)为 $(100.97 \pm 77.83)/(95.06 \pm 44.38)$ 、血红蛋白水平($g \cdot L^{-1}$)为 $(113.22 \pm 9.48)/(124.84 \pm 17.2)$,分别较治疗前显著升高[WBC($\times 10^9 \cdot L^{-1}$): $(2.64 \pm 0.95)/(3.12 \pm 1.21)$,PLT($\times 10^9 \cdot L^{-1}$): $(42.19 \pm 0.42)/(52.47 \pm 20.48)$,HB($g \cdot L^{-1}$): $(109.73 \pm 9.21)/(112.45 \pm 13.88)$]($F=99.721, P<0.001; F=17.447, P<0.001; F=8.398, P<0.001$),各组外周血细胞计数差异无统计学意义(WBC: $F=0.091, P=0.764$; PLT: $F=0.379, P=0.541$; HB: $F=2.078, P=0.157$)。接受介入治疗患者不良反应发生率为 100%,所有患者出现发热、疼痛;三维适形放疗后出现发热有 2 例(2/25,8%),出现脾区疼痛的有 3 例(3/25,12%),发生率低于介入组。**结论** 脾亢三维适形放疗可达到和介入治疗相同的疗效,并显著减少不良反应。

关键词:脾功能亢进;放射疗法, 适形;化学栓塞, 治疗性;脾动脉

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.07.033

Three dimensional conformal radiotherapy versus interventional therapy for hepatogenic hypersplenism: an analysis of 45 case

YE Lingling, DUAN Aixiong

(Department of Oncology, Anqing Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Anqing, Anhui 246000, China)

Abstract:**Objective** To compare the clinical effects, treatment-related side effects of three dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) and interventional therapy for the treatment of hepatogenic hypersplenism. **Methods** 45 hypersplenism patients with thrombocytopenia or leukopenia secondary to liver disease between May 2010 to May 2016 were analyzed retrospectively. 25 patients were treated with 3DCRT, and 20 patients were treated with interventional therapy. The blood counts and spleen size were evaluated at baseline, before treatment, and at 1 month after treatment and treatment-related complications were recorded. **Results** The influence of time factor on the length and depth of spleen was statistically significant ($F=3.181, P=0.046; F=4.162, P=0.037$); The effect of group on the length and depth of spleen was not statistically significant ($F=0.793, P=0.378; F=3.932, P=0.054$); After treatment, The level of WBC($10^9 \cdot L^{-1}$), PLT($10^9 \cdot L^{-1}$) and HB($g \cdot L^{-1}$) between radiotherapy and interventional group were as follows: $(6.02 \pm 1.56)/(5.15 \pm 1.52)$, $(100.97 \pm 77.83)/(95.06 \pm 44.38)$, $(113.22 \pm 9.48)/(124.84 \pm 17.2)$, which were significantly higher than that of untreated [WBC($10^9 \cdot L^{-1}$): $(2.64 \pm 0.95)/(3.12 \pm 1.21)$, PLT($10^9 \cdot L^{-1}$): $(42.19 \pm 0.42)/(52.47 \pm 20.48)$, HB($g \cdot L^{-1}$): $(109.73 \pm 9.21)/(112.45 \pm 13.88)$]($F=99.721, P<0.001; F=17.447, P<0.001; F=8.398, P<0.001$) and peripheral blood cell count in all groups was not statistically significant (WBC: $F=0.091, P=0.764$; PLT: $F=0.379, P=0.541$; HB: $F=2.078, P=0.157$). The complication rate was 100% in the interventional therapy group, every patient experienced fever and abdominal pain. Compared to the interventional therapy group, fever(2/25,8%) and abdominal pain(3/25,12%) were significantly reduced in the 3DCRT group. **Conclusion** 3DCRT can achieve the same curative effects as the interventional therapy and can reduce complications in the treatment of hepatogenic hypersplenism.

Key words: Hypersplenism; Radiotherapy, conformal; Chemoembolization, therapeutic; Splenic artery

脾功能亢进(简称脾亢)是一种综合征,表现为

脾脏肿大、血细胞减少。传统治疗方法有外科手术,其为创伤性治疗方法,且有严格手术适应证^[1];部分脾介入治疗虽可取得一定疗效,但不良反应较

通信作者:段爱雄,女,主任医师,研究方向为恶性肿瘤综合治疗,

E-mail:983979159@qq.com

多^[2]。我们采用三维适形放疗技术治疗脾亢患者,与部分脾栓塞介入治疗(PSE)比较临床效果及不良反应,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 入选标准 (1)肝硬化或肝癌引起脾亢患者,且均有不同程度脾脏肿大,白细胞及血小板减低,或两者同时减低,伴或者不伴有贫血。(2)脾脏大小以超声诊断为标准,上下径(长度)>12 cm 和(或)左右径(深度)>4 cm。

1.2 临床资料 2010 年 5 月至 2016 年 5 月在安徽医科大学附属安庆医院住院脾亢患者共有 45 例,其中 25 例患者采用三维适形放疗,20 例采用部分脾脏栓塞介入治疗。放疗组患者男 17 例,女 8 例,平均年龄 43 岁;其中肝硬化导致脾亢患者 16 例,肝癌导致脾亢 9 例,肝功能 child-pugh 分级 A 级 6 例,B 级 16 例,C 级 3 例;脾肿大分度:中度 15 例,重度 10 例。介入组患者男性 13 例,女性 7 例,平均年龄 48 岁,其中肝硬化患者 14 例,肝癌患者 6 例,肝功能 child-pugh 分级 A 级 5 例,B 级 13 例,C 级 2 例;脾肿大分度:中度 12 例,重度 8 例。本次研究患者及近亲属均知情同意,并经我院伦理委员会批准。术前两组患者年龄、性别、疾病分类、肝功能分级、脾肿大分度等情况差异无统计学意义,见表 1。

1.3 方法 (1)脾脏三维适形放疗:①照射野大小根据 CT 所示脾脏实际范围设定,勾画靶区及危险器官(OAR),脾脏大小为 CTV,计划靶区(PTV)为 CTV 基础上前后方向外放 1 cm,上下及左右方向外放 0.5 cm。PTV 至少 95 % 等剂量曲线包括 95 % 靶区。危及器官及计量要求为:全肝放疗累积计量≤24 Gy,肝脏 V30 <30%,肾脏 V20 <20%,脊髓<4 500 cGy。②常规分割,2Gy/次,5 次/每周。(2)介入治疗:技术操作:将 200~300 块 0.2~0.7 cm 大小的海绵凝胶注入脾动脉,栓塞 60%~75%脾动脉,阻断其血供,使部分脾脏缺血坏死,进而抑制脾亢;脾亢患者常规仅行一次栓塞治疗。

1.4 统计学方法 研究数据采用 SPSS19.0 统计软件处理,患者一般资料采用 χ^2 检验比较差异;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用重复测量方差分析方法,判断不同组别随着时间的变化对研究对象脾脏长度、深度及外周血细胞计数的影响,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脾脏大小 在治疗前、治疗中、治疗结束后分别以彩超测量脾脏长度及深度,结果见表 2。

2.2 血常规指标 比较治疗前后血常规指标(白细胞计数(white blood cell, WBC)、血小板计数(platelet, PLT)、血红蛋白数(hemoglobin, HB)),结果见表 3。

2.3 治疗后不良反应 PSE 术后并发症发生率为 100%,所有患者出现发热或者疼痛,其中 2 例(10%)出现体温超过 40℃,发生 PSE 术后轻微并发症有 5 例(25%);三维适形放疗后出现发热有

表 1 脾亢 45 例一般临床资料比较

类别	放疗组/例 (n = 25)	介入组/例 (n = 25)	χ^2 值	P 值
年龄			0.400	0.841
≤60 岁	13	11		
>60 岁	12	9		
性别			0.045	0.832
男	17	13		
女	8	7		
肝功能分级			0.460	0.977
A 级	6	5		
B 级	16	13		
C 级	3	2		
病因			0.180	0.671
肝硬化	16	14		
肝癌	9	6		
脾肿大程度			0.114	0.736
中度	15	11		
重度	10	9		

表 2 脾亢 45 例治疗前后脾脏长度和深度变化/cm

组别	例数	长度			深度		
		治疗前	治疗中	治疗后	治疗前	治疗中	治疗后
放疗组	25	17.97 ± 1.95	18.44 ± 2.23	17.57 ± 2.57	6.49 ± 0.87	7.04 ± 0.64	6.90 ± 0.96
介入组	20	17.75 ± 2.31	18.27 ± 2.16	16.73 ± 3.06	6.54 ± 1.04	7.45 ± 0.84	7.22 ± 1.19
时间 F 值,P 值		3.181,0.046			4.612,0.037		
组别 F 值,P 值		0.793,0.378			3.932,0.054		
时间 × 组别 F 值,P 值		0.305,0.738			0.396,0.674		

注:经组间两两比较可知,治疗中脾脏长度与治疗前比较, $P = 0.022$;治疗前脾脏深度与治疗中比较, $P < 0.001$;治疗前脾脏深度与治疗中比较, $P = 0.037$

表3 脾亢45例治疗前后WBC、PLT、HB变化

组别	例数	WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)			HB/($g \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)			PLT/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)		
		治疗前	治疗中	治疗后	治疗前	治疗中	治疗后	治疗前	治疗中	治疗后
放疗组	25	2.64 $\pm$ 0.95	5.31 $\pm$ 1.79	6.02 $\pm$ 1.56	109.73 $\pm$ 9.21	125.57 $\pm$ 11.33	113.22 $\pm$ 9.48	42.19 $\pm$ 20.42	63.45 $\pm$ 24.14	100.97 $\pm$ 77.83
介入组	20	3.12 $\pm$ 1.21	5.45 $\pm$ 1.75	5.15 $\pm$ 1.52	112.45 $\pm$ 13.88	119.99 $\pm$ 17.07	124.84 $\pm$ 17.2	52.47 $\pm$ 20.48	73.53 $\pm$ 27.93	95.06 $\pm$ 44.38
时间F值,P值		99.721, <0.001			8.398, <0.001			17.447, <0.001		
组别F值,P值		0.091, 0.764			2.078, 0.157			0.379, 0.541		
时间 $\times$ 组别F值,P值		2.730, 0.071			4.359, 0.017			0.581, 0.496		

注:经组间两两比较可知,治疗前WBC与治疗中WBC比较, $P<0.001$;治疗前WBC与治疗后WBC $P<0.001$;治疗前PLT与治疗中PLT比较, $P<0.001$;治疗前PLT与治疗后PLT比较, $P<0.001$;治疗中PLT与治疗后PLT比较, $P=0.006$;治疗前HB与治疗中HB比较, $P=0.001$;治疗前HB与治疗后HB比较, $P=0.007$

2例(8%),出现脾区疼痛的有3例(12%),发生恶心、呕吐等消化道症状的有13例(52%)。

3 讨论

脾亢引起血细胞减少机制目前仍不清楚,脾亢传统治疗方法是手术切除^[3]。但外科手术是一种创伤性治疗方法,有严格的手术适应证、风险等限制,且术后门静脉血栓发生率达29%~35%^[4-5]。部分脾动脉栓塞术以其创伤小、见效快等优点成为外科手术切除脾脏的替代方法^[6]。但对于一般情况较差、不能耐受或不愿接受上述两种治疗方法的患者,近年来有研究^[7-8]表明放疗治疗脾亢可达到与介入治疗同样的疗效,且不良反应轻。

本次研究结果表明,部分脾动脉栓塞术(PSE)及放疗治疗中均出现脾脏体积增大,随后逐渐缩小,治疗后脾脏体积较治疗前显著缩小,两组间脾脏体积变化差异无统计学意义,这表明放疗可使脾亢患者脾脏缩小,达到与PSE相同的效果^[9]。有学者^[10]指出PSE术后24h患者WBC可达术前2倍水平,2周左右达高峰,20d左右降至正常水平,之后有所降低,稳定在正常水平下限之上。本次研究结果也表明PSE治疗中患者WBC水平即有明显上升,治疗后WBC水平较治疗前显著升高。治疗早期出现WBC水平升高,可能与PSE术后炎症反应及减少了WBC在脾脏中淤积有关^[11]。本次研究表明PSE术后PLT及HB计数较术前明显升高,与有的研究结果一致^[12]。但有研究表明^[13]PSE术后HB升高不明显。术后HB升高原因可能有:(1)脾脏吞噬功能减低,红细胞生存时间延长;(2)手术减少了曲张静脉出血的发生。本次研究结果表明放疗过程中及治疗后WBC、PLT、HB均较治疗前有显著升高,与PSE治疗组差异无统计学意义,这表明放疗可达到与PSE同样的治疗效果,与已有的研究结果^[7]一致。放疗治疗脾亢的机制可能为:脾脏由淋巴细胞组成,淋巴细胞对放射线敏感,给予30GY

的放射线即可诱导淋巴细胞死亡,脾脏累计接受30GY剂量的照射就可使脾组织细胞变性坏死,其纤维化修复导致脾脏萎缩、功能减退,病理性功能亢进得到缓解^[14],这可能与放射线诱导淋巴死亡和脾脏自身免疫调节机制有关^[15]。

研究发现PSE并发症较多,栓塞后综合征发生率为100%,包括腹痛、腹胀、恶心、呕吐、发烧等,尤其以腹痛、腹胀、发烧最为多见^[12]。此次研究结果显示PSE术后并发症发生率为100%,所有患者出现发热或者疼痛,其中2例(10%)出现体温超过40℃,发生PSE术后轻微并发症有5例(25%);三维适形放疗后出现发热有2例(8%),出现脾区疼痛的有3例(12%),发生恶心、呕吐等消化道症状的有13例(52%),可能与肠道接受放射线导致肠壁水肿有关。三维适形放疗射线集中,严格限定周围器官接受射线量,并且每次放疗时肠道充盈状态不同,受照的肠管也会有所不同,另外肠道正常情况下以每分钟3~5次频率蠕动,因此,肠道接受放射总剂量不会超过正常肠道耐受剂量,这可能是放疗组患者不良反应较轻的原因。

参考文献

[1] HABERMAIZ B, SAUERLAND S, DECKER G, et al. Laparoscopic splenectomy: the clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) [J]. Surg Endosc, 2008, 22(4): 821-848.

[2] WANG HY, SHIH SC, LIN SC, et al. Partial splenic embolization: 12-month hematological effects and complications [J]. Hepatogastroenterology, 2008, 55(86/87): 1838-1842.

[3] 曹良启, 邵子力, 梁惠宏. 门脉高压症合并脾功能亢施行脾切除的临床疗效分析 [J/CD]. 中华普通外科学文献(电子版), 2014, 8(6): 446-450. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2014.06.007

[4] YOSHIDA M, WATANABE Y, HORIUCHI A, et al. Portal and splenic venous thrombosis after splenectomy in patients with hypersplenism [J]. Hepatogastroenterology, 2009, 56(90): 538-541.