

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2009.09.020

大分割三维适形放疗联合化疗治疗中晚期肝癌 45 例疗效分析

詹文华¹, 詹玉香², 闫 钢¹

Effect Analysis of Hyper-fractionated Three-Dimensional Conformal Radiotherapy Combined with Chemotherapy for Advanced Liver Carcinoma

ZHAN Wen-hua¹, ZHAN Yu-xiang², YAN Gang¹

1. Department of Radiation Oncology, the Affiliated Hospital of Ningxia Medical College, Yinchuan 750004, China, 2. Department of Radiation

Abstract: Objective To analysis the effect of hyperfractionated three-dimensional conformal radiotherapy (HF-3DCRT) combined with transarterial chemoembolization (TACE) for advanced liver carcinoma.

Methods Total of 45 patients with unresectable advanced liver carcinoma were randomly divided into two groups: 22 patients were treated with HF-3DCRT plus TACE and the rest 23 patients were treated with TACE alone. TACE were treated with 2 sessions in either group. For HF-3DCRT, radiation was provided by 6MV X ray, patients received a total dose of 45~55Gy(3~5Gy per session) every other day.

Results The survival rates of HF-3DCRT plus TACE group in the 1st, 2ed and 3rd year were 68.7%, 56.8% and 39.8%; 51.2%, 28.7% and 15.7%, respectively, in the TACE group. The difference between the two groups was significant. The response rates (CR + PR) of HF-3DCRT plus TACE group and TACE alone group were 85.7% and 52.3%, the difference was statistically significant difference. There was no difference of side-effect between the two groups ($P > 0.05$).

Conclusion Hyperfractionated three-dimensional conformal radiotherapy plus transarterial chemoembolization is effective for the treatment of advanced liver carcinoma and the patients can tolerate the side-effects.

Key words: Liver carcinoma; Hyperfractionated three-dimensional conformal radiotherapy; Radiotherapy; Transarterial chemoembolization

摘要:目的 探讨大分割三维适形放射治疗联合化疗治疗中晚期肝癌的疗效。**方法** 对 45 例不能手术的中晚期肝癌患者进行介入治疗两次,其中 22 例结合大分割三维适形放射治疗,采用 6MV X 线,单剂量为 3~5Gy,隔日 1 次,总剂量为 DT 45~55Gy 23 例单纯介入治疗。**结果** 大分割三维适形放疗联合介入治疗组近期有效率(CR + PR)为 85.7%,对照组为 52.3%,两组差异有统计学意义;1、2、3 年的生存率联合治疗组为 68.7%,56.8%,39.8%,对照组为 51.2%,28.7%,15.7%,两者差异有统计学意义。两组间不良反应差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 对于不能手术切除的中晚期肝癌患者,大分割 3DCRT 结合 TACE 有较好的疗效,不良反应可以耐受。

关键词: 肝癌;大分割三维适形放射治疗;放疗;肝动脉化疗栓塞术

中图分类号:R735.7; R730.55; R730.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-8578(2009)09-0784-03

0 引言

我国是世界上原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的高发区之一, HCC 占我国恶性肿瘤发病率的第二位^[1]。对于不能手术切除的中晚期肝癌患者,介入治疗是首选方法,近期疗效较好。但远期效果不理想^[2],综合治疗必然成为主要的治

疗手段。三维适形放射治疗是利用立体定向技术对病灶进行精确定位,采用多角度适形野,针对肿瘤靶区给予高剂量照射,而对周围正常组织给予很好保护的先进技术。我院自 2000 年 6 月~2007 年 11 月对 45 例不能手术切除的中晚期肝癌患者进行了大分割 3DCRT 联合 TACE 及单纯 TACE 治疗的对比性研究,以探讨综合治疗治疗中晚期肝癌的效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收稿日期:2008-03-05;修回日期:2008-09-19

作者单位:1. 750004 银川,宁夏医学院附属医院放疗科,2. 放射科

作者简介:詹文华(1973-),男,硕士在读,主治医师,主要从事肿瘤放射治疗工作

2000 年 6 月~2007 年 11 月对 45 例不能手术切除的中晚期肝癌患者进行治疗,所有患者均为单发病灶,或门静脉受侵,或腔静脉受侵,或腹主动脉受侵。治疗组单纯 TACE 治疗,年龄 30~75 岁,中位年龄 52 岁;综合组 TACE + 大分割 3DCRT 治疗,年龄 35~72 岁,中位年龄 53 岁,两组患者均无黄疸,腹水及远处转移。血清天冬氨酸氨基转移酶(AST),丙氨酸氨基转移酶(ALT)均小于 100 u/L。病理活检证实为 PHC 者 17 例,其余患者依据临床症状、体征、影像学及甲胎蛋白(AFP)值等确诊。两组资料的可比性,见表 1。

表 1 两组资料比较

Table 1 The sample difference between the two groups

Group	Sample	Gender		Tumor diameter(cm)		AFP / (μg/L)
		Male	Female	<6	6~11	≥40
Combination group	23	18	5	11	12	17
Control group	22	19	3	9	13	14
χ^2		0.657		0.153		0.185
P		≥0.05		≥0.05		≥0.05

1.2 治疗方法

1.2.1 TACE 方法 全部病例先行 TACE 治疗 2 次,采用 Seldinger 法经股动脉插管,一次大剂量冲击疗法。同时肝动脉栓塞。先经导管注入羟基喜树碱 20 mg 和氟尿嘧啶 260 mg 后将顺铂 60 mg 和丝裂霉素 14 mg 与超液化碘 10 ml 充分混合成乳剂缓慢注入,再用 1~2 mm 明胶海绵颗粒栓塞肝动脉。单纯 TACE 治疗组第一次介入治疗后,休息一月,再行第二次介入治疗。HF-3DCRT 结合组,待 2 次 TACE 后,休息一月,进行大分割三维适形放疗。

1.2.2 大分割三维适形放射治疗方法 综合组患者于 TACE 治疗后 4 周行大分割 3DCRT。体位固定及 CT 扫描患者仰卧位,采用拓能公司的立体定向放射治疗体架和负压真空气垫固定,在透视下观察肿瘤随呼吸运动的移动范围。体位固定后进行 CT 增强扫描,扫描范围自膈顶上 3~5 cm 至右肾下极(包括全肝),扫描层厚为 5 mm。CT 扫描后将 CT 图像的数字信息传输到三维治疗计划系统。由临床医师勾画出大体肿瘤体积(GTV)、临床靶体积(CTV)、计划靶体积(PTV)以及肿瘤周围重要脏器及结构(全肝、脊髓、十二指肠、胰腺、肾和胃),PTV 为 CTV + 患者肝脏运动幅度 + 15 cm。通过治疗计划系统进行设计,采用 5~6 个共面或非共面适形野,≥90%的等剂量线包括 PTV,根据等剂量线及剂量体积直方图选出最佳治疗计划。治疗采用 VARINA 6MV X 线照射,3~5Gy/次,每周 3~5

次,共治疗 10~15 次,总剂量 45~55Gy,等效生物剂量相当于常规照射剂量 49~69Gy。

1.3 疗效评估

所有患者治疗前后检查 B 型超声、CT、AFP 及血常规、肝肾功能按实体瘤的疗效评价标准评定 CR, PR, SD, PD;有效为 CR + PR。

患者自 TACE 治疗开始之日起随访生存期,随访期为 3~48 月,随访率 100%。两组资料比较及近期疗效采用 χ^2 检验,生存率计算采用 Kaplan Meier 方法计算总的生存率和癌症特异性生存率。

2 结果

2.1 近期疗效

综合组:完全缓解(CR)2 例,部分缓解(PR)23 例,稳定(NC)4 例,进展(PD)3 例,总有效率(CR + PR)84.5%。对照组:完全缓解(CR)1 例,部分缓解(PR)13 例,稳定(NC)2 例,进展(PD)2 例,总有效率(CR + PR)52.5%。两组总有效率(CR + PR)总有效率差异有统计学意义。

2.2 生存率 见表 2。

表 2 两组患者 1、2、3 年生存率比较

Table 2 The survival rates between the two groups in the 1st,2nd and 3rd year

	1(year)	2(year)	3(year)
Combination group	68.7(20/23)	56.8(13/23)	39.8(9/23)
Control group	50(11/22)	28.7(6/22)	15.7(3/22)
χ^2	1.4576	3.726	3.635
P	< 0.05	< 0.05	< 0.05

2.3 不良反应

两组的主要不良反应有恶心、呕吐、白细胞减少及肝功能异常,A 组发生率高于 B 组,但差异无统计学意义($P>0.05$),且经对症处理后能恢复。治疗后随访均未发现严重的放射性肝炎,亦未出现治疗相关性死亡,见表 3。

表 3 两组不良反应比较

Table 3 The adverse reaction between the two groups

Adverse reaction	Combination group					Control group					P
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	
Nausea, vomiting	6	11	5	0	0	9	9	5	0	0	>0.05
Low leucocyte	10	9	3	0	0	13	8	2	0	0	>0.05
Liver disfunction	15	4	3	0	0	16	3	3	0	0	>0.05

3 讨论

对原发性肝癌患者来说,绝大多数已属中晚期失去了手术机会,通常选用肝动脉化疗栓塞作为首

选治疗手段,这主要是因为肝癌的血主要来自于肝动脉,TACE通过阻塞肝动脉不仅较大程度的减少了癌肿的血供,而且能使化学药物在肿瘤局部达到高浓度并延迟药释放,提高了化疗的疗效,因此TACE近期疗效非常好。但TACE治疗肝癌远期疗效却很不理想,主要原因是肿瘤局部控制失败^[3-4]。因此在TACE治疗基础上结合局部放疗已经成为原发性肝癌治疗探索的一种趋势。由于肝脏是典型的并行器官,有显著的体积效应,其放射耐受量与照射体积,剂量,肝脏的功能状态密切相关^[5]。

传统的肝癌外照射需照射大体积的正常肝组织,受肝组织放射耐受量的限制,很难将靶区的剂量提高至35~40 Gy,因此局部控制率较低。近年来,国内外学者正在努力尝试应用三维适形放射治疗(3DCRT)技术以提高中晚期肝癌放疗治疗的效果。3DCRT采用多个共面或非共面野照射靶区获得高剂量照射,周围组织剂量低,在外照射前先行介入治疗,使瘤体缩小,再行放疗不仅减轻了放疗时的瘤负荷,而且缩小了放疗的面积,在提高放疗剂量同时减少了正常肝组织的损伤,因此是目前放疗治疗原发性肝癌的一种很有效的治疗手段^[6-7]。李玉^[8]报道TACE和TACE+3DCRT组的近期有效率分别为58.5%,87.8%,1、2、3年生存率分别为54.8%、27.3%、12.8%;73.2%、58.7%、41.9% ($P < 0.05$),综合组疗效明显优于单纯TACE组。杨仪征等^[9]综合组和对照组的近期疗效有效率分别为83.9%、53.3% ($P < 0.05$)。1、2、3年生存率综合组和对照组分别为67.7%、54.8%、38.7%;53.3%、50%、16.7% ($P < 0.05$)。

而采用大分割三维适形放射治疗后,对靶区的定位更精确,肝脏受照体积较小,因此全身不良反应及肝脏局部反应都较轻,全身不良反应主要为恶心、呕吐和白细胞降低,但患者均能耐受,一般不需特殊处理。肝脏放射性损伤的主要表现为谷丙转氨酶、谷草转氨酶升高,白蛋白降低及总胆红素升高,其发生率与照射体积有关,肿瘤体积越大,肝功能损害发生率越高。对于发生肝功能损害者,一般不需停止放疗,给予积极保肝对症治疗即可。为防止放射性肝炎的发生,对肿瘤体积较大的患者,在放疗开始即

应给予预防性保肝治疗,且分割剂量以低于5Gy/次为宜。我们采用大分割3DCRT治疗15例原发性肝癌取得了较好效果,完全缓解率18%,部分缓解率70%,无变化12%,加重4%,总有效率达88%,明显好于常规三维适形分割放疗^[10-11]。这是由于常规分割放疗的后期肿瘤内存活干细胞的再群体化使分次剂量效应受到损害,而大分割通过加速治疗,在干细胞再群体化前结束治疗,利于提高疗效。由此可见TACE联合大分割3DCRT无论是近期疗效还是远期疗效均优于单纯TACE^[12]。对于不能手术的中晚期肝癌患者,TACE结合大分割3DCRT是一种比较有效治疗手段。

参考文献:

- [1] 于尔辛,刘泰福.现代放射肿瘤学[M].2版.上海:上海复旦大学出版社、上海医科大学出版社,2001:398-408.
- [2] Cheng SH, Lin YM, Chuang VP, et al. A pilot study of three-dimensional conformal radiotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma [J]. J Gastroenterol Hepatol, 1999, 14 (10): 1025-1033.
- [3] 程留芳,王志强,蔡逢春. 240例不能手术切除的原发性肝癌动脉化疗栓塞分析[J]. 中华肿瘤杂志, 1996, 68 (5): 262-364.
- [4] 郭伟剑,宋明志,于尔辛,等. 肝动脉化疗栓塞结合外放射治疗肝癌的研究[J]. 中华肿瘤杂志, 1999, 21(1): 26-27.
- [5] Sasaki Y, Imaoka S, kasugai H, et al. A new approach to chemoembolization therapy for hepatoma using ethiodized oil-cisplatin and gelatin sponge [J]. Cancer, 1987, 60 (5): 1194-1198.
- [6] 郭伟剑,吴万垠,吴国华,等. 原发性肝癌合并门脉癌栓的治疗[J]. 实用肿瘤杂志, 2000, 15(2): 105-107.
- [7] 胡佳乐,许福熙,吴伯文. 肝癌立体定向放射治疗进展[J]. 现代肿瘤医学, 2004, 12(6): 594-596.
- [8] 李玉,阎英,张海波,等. 适形放射治疗结合介入治疗不宜手术的原发性肝癌[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2003, 12(1): 30-32.
- [9] 杨仪征,王天权,李莎,等. 三维适形放疗结合介入治疗治疗原发性肝癌的疗效[J]. 现代肿瘤医学, 2007, 12 (11): 1266-1269.
- [10] 张洪波,陈龙华,吴德华,等. I期原发性肝癌三维适形放疗的疗效评价和预后多因素分析[J]. 肿瘤防治研究, 2007, 34 (5): 378-381.
- [11] 熊奎,况建荣,李超,等. 三维适形技术在射频消融治疗原发性肝癌中的应用[J]. 肿瘤防治研究, 2005, 32(8): 513-514.
- [12] 王进胜,林炳煌,阮秀淇. 肝动脉药物灌注栓塞与肿瘤坏死因子联合治疗中晚期肝癌35例分析[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 1998, 5(2): 131.

[编辑:周永红;校对:黄国玲]