

肝动脉化疗栓塞联合伽玛刀治疗原发性肝癌的临床观察

潘雪峰,郑国宝,邢红雨,杨杰智

(中国人民解放军第150中心医院肿瘤医院,河南 洛阳 471031)

摘要: [目的] 探讨肝动脉化疗栓塞(TACE)联合伽玛刀治疗原发性肝癌的疗效和不良反应。[方法] 将2010年1月至2012年12月期间收治的原发性肝癌患者84例分为两组,联合治疗组共计47例患者,先给予TACE治疗,之后给予伽玛刀治疗,伽玛刀照射剂量以50%剂量线作为处方剂量,3~10Gy/次,总剂量40~60Gy,1~3周完成治疗;TACE治疗组共计37例患者,仅给予TACE治疗。[结果] 联合治疗组和TACE治疗组总有效率分别为80.9%和51.3%,1年生存率分别为74.5%、45.9%,差异均有统计学意义($P<0.05$);联合治疗组不良反应发生率稍高于TACE治疗组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。[结论] 肝动脉化疗栓塞联合伽玛刀治疗原发性肝癌近期疗效满意且并发症发生率低,是中晚期肝癌患者安全有效的治疗方法之一。

关键词: 肝肿瘤;肝动脉化疗栓塞;伽玛刀

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1671-170X(2015)04-0311-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2015.04.B011

Clinical Observation of Transcatheter Arterial Chemoembolization Combined with Gamma Knife in the Treatment for Primary Liver Cancer

PAN Xue-feng, ZHENG Guo-bao, XING Hong-yu, et al.

(Tumor Hospital of the 150th Central Hospital of PLA, Luoyang 471031, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the efficacy and toxicity of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with gamma knife in the treatment for primary liver cancer (PLC). [Methods] A total of 84 patients with PLC were enrolled and divided into two groups: combined therapy group (47 patients) and TACE therapy group (37 patients). Combined therapy group were treated with TACE followed by gamma knife. The PTV was covered by the 50% isodose line as prescription dose. The fractional dose was 3~10Gy, and the total dose was 40~60Gy during 1~3 weeks. TACE therapy group were treated with TACE alone. [Results] The overall response rates of combined therapy group and TACE therapy group were 80.9% and 51.3%, respectively. The 1-year survival rates were 74.5% and 45.9%, respectively, all with significant difference ($P<0.05$). The side effect were tolerable in the two groups. [Conclusion] TACE combined with gamma knife could improve the response rate and survival rate of PLC with low toxicity. It is a safe and reliable treatment option for PLC.

Subject words: liver neoplasms; transcatheter arterial chemoembolization; gamma knife

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是世界上常见恶性肿瘤之一,发病率居全球恶性肿瘤的第5位,死亡率占第3位,全球每年PLC的新发病例超过50万,其中我国原发性肝癌的发病率和病死率均占全球的50%以上^[1]。手术切除是其主要的治疗手

段,然而超过80%的患者在就诊时已经失去手术治疗的机会,此类患者中位生存期仅3~9个月^[2,3]。目前认为综合治疗是改善中晚期肝癌患者预后的唯一途径,而肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)和放疗的联合应用治疗肝癌日益受到大家的关注^[4]。本研究总结了我科近年来采用TACE联合伽玛刀治疗肝癌的临床资料以评价其治疗效果及不良反应。

通讯作者: 郑国宝,主任医师,博士;中国人民解放军第150中心医院肿瘤科,河南省洛阳市涧西区华夏路2号(471031); E-mail: zhenguobao123@126.com

收稿日期:2014-03-18;修回日期:2014-05-04

1 资料与方法

1.1 一般资料

2010 年 1 月至 2012 年 12 月收治拒绝或无法手术的中晚期原发性肝癌患者 84 例, 其中男性 61 例, 女性 23 例; 年龄 36~79 岁, 中位年龄 48 岁。病理证实为肝癌 65 例, 另有 19 例患者拒绝穿刺活检而未取得病理诊断, 但是按照卫生部 2011 年版《原发性肝癌的诊疗规范》制订的临床诊断标准^[5], 原发性肝癌诊断成立。肿瘤最大直径 3~15.5cm, 中位直径 8.3cm。肿瘤病灶 1~3 个, 共计 127 个病灶, 单发 63 例, 多发 21 例。按 TNM 分期所有患者都在 II 期以上, II 期 11 例, III 期 52 例, 其中 IIIa 期 19 例, IIIb 期 25 例, IIIc 期 8 例, IV 期 21 例, 其中 IVa 期 12 例, IVb 期 9 例; 合并门静脉癌栓 (portal vein tumor thrombosis, PVTT) 患者 25 例。患者甲胎蛋白(AFP)>200μg/L 58 例, 其中联合治疗组 33 例, TACE 治疗组 25 例。患者肝功能分级 Child-Pugh A 级 54 例, B 级 30 例。卡氏评分(KPS)≥70, 预计生存期>3 个月, 无 TACE 和 (或) 放疗禁忌证。将 84 例患者分为两组, 联合治疗组: TACE 联合伽玛刀治疗 47 例, 患者 TACE 治疗后 3~4 周行伽玛刀治疗; TACE 治疗组: 单纯 TACE 治疗 37 例, 患者仅进行 TACE 治疗, 两组患者基线水平无统计学差异 (Table 1)。

1.2 TACE 治疗

采用 Seldinger 法经股动脉穿刺插管至肝固有动脉, 根据肿瘤位置和血管分布情况, 超选择将导管置于肝左动脉或肝右动脉造影确定肿瘤供血动脉, 尽量靠近肿瘤, 注入化疗药物和栓塞剂。化疗药物用丝裂霉素 8~10mg, 5-Fu 750~1 000mg, 顺铂 40~60mg, 表阿霉素 50~70mg。加入 40% 碘化油 5~20ml 混合成乳化液, 注入靶动脉进行栓塞治疗。间隔 4~5 周行第 2 次 TACE 术, 共栓塞 1~3 次。

1.3 伽玛刀治疗

应用 LUNATM-260 型立体定向伽玛射线旋转聚焦全身放射治疗系统 (月亮神伽玛刀) 及其治疗计划系统进行治疗。治疗前用真空袋将患者按治疗要求进行体位固定, 在平静呼吸下 4 排 CT 增强扫描, 层厚 5mm, 图像通过网络传送至治疗计划系统中。靶区勾画: 结合 MRI 和/或 PET-CT 勾画大体肿瘤体积 (GTV) 和危及器官 (正常肝组织、心脏、肾脏、胃肠

和脊髓等), 计划靶体积 (PTV) 在 GTV 周围外扩 5~10mm, 在头脚方向外扩 10~15mm, 具体每位患者外扩的范围根据呼吸动度、病灶大小、病灶位置等情况而定。处方剂量如下: 50% 剂量线覆盖 PTV, 3~5cm 病灶, 6~10Gy/次, 共 4~8 次; 5~10cm 病灶, 4~6Gy/次, 共 6~12 次; 大于 10cm 病灶, 3~5Gy/次, 共 10~15 次。每周 5 次, 总剂量 40~60Gy。病灶靠近胃肠道者, 适当增加分割次数, 降低单次剂量, 以减少不良反应。

Table 1 Baseline clinical data of two groups

Characteristics	Combined therapy group (n=47)	TACE therapy group (n=37)	P
Gender			
Male	34	27	0.949
Female	13	10	
Tumor size (cm)			
3~5	8	6	0.924
5~10	26	21	
>10	13	10	
Nidus number			
Isolated	35	28	0.899
Multiple	12	9	
Tumor stage			
II	6	5	0.941
III	29	23	
IIIa	10	9	
IIIb	14	11	
IIIc	5	3	
IV	12	9	
IVa	7	5	0.961
IVb	5	4	
PVTT			
Yes	14	11	0.961
No	33	26	
AFP (ng/ml)			
≥400	28	21	0.796
<400	19	16	
Child-Pugh			
A	31	23	0.716
B	16	14	
KPS			
≥80	27	22	0.853
<80	20	15	
TACE number			
≥3	18	16	0.648
<3	29	21	
Other treatment			
HIFU	9	7	0.931
Systemic CT	6	5	

1.4 疗效及不良反应评价

疗效评价:(1)近期疗效评价。按世界卫生组织(WHO)规定的实体瘤近期疗效评价标准,在治疗结束后3个月通过CT增强检查,判定近期疗效。完全缓解(CR)为肿瘤完全消失,部分缓解(PR)为肿瘤体积缩小 $\geq 50\%$,无变化(NC)为肿瘤体积缩小 $<50\%$ 或增大 $<25\%$,疾病进展(PD)为肿瘤体积增大 $\geq 25\%$ 或出现新的病灶。CR+PR为有效。(2)生存质量改善情况及治疗前后AFP的变化。AFP评价以下降至正常($<20\text{pg/L}$)以及下降 $>50\%$ 计算AFP改善率。(3)1年生存率。

不良反应:急性肝脏不良反应采用美国国立癌症研究所(NCI)的常用毒性标准(1级:血清转氨酶超过正常值上限1.26~2.5倍;2级:血清转氨酶超过正常值上限2.6~5倍;3级:血清转氨酶超过正常值上限5~10倍)。慢性肝脏不良反应以放射性肝病(Radiation-induced liver disease, RILD)为评定标准。RILD的诊断标准:在治疗结束后4周至4个月内进行评价,患者出现非癌性腹水、肝大、碱性磷酸酶(AKP)升高 $\geq$ 正常水平的2倍,但是B超或CT等检查均没有发现肿瘤进展。其他不良反应采用美国放射治疗肿瘤组(RTOG)不良反应评价标准评定。

1.5 随访

自治疗开始之日即开始进行随访,末次随访时间是2013年12月,本组病例随访时间3~46个月,中位随访时间21个月,随访率为89.3%,失访按死亡计算。

1.6 统计学处理

应用SPSS18.0软件包,采用Kaplan-Meier法计算生存率,Log-Rank法检验组间生存差异, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 靶区及照射剂量

联合组伽玛刀治疗患者47例,所有患者均按计划完成治疗,共计治疗病灶62个,GTV体积为 $18.9\sim 964.7\text{cm}^3$,PTV体积为 $21.3\sim 198.5\text{cm}^3$,GTV平均剂量 $43.6\sim 68.9\text{Gy}$,PTV平均剂量 $39.3\sim 63.5\text{Gy}$ 。靶点数3~43个,中位靶点数13个。

2.2 近期疗效评价

两组患者治疗结束后3个月评价其肿瘤治疗的

近期控制效果,其中联合治疗组CR 7例(14.9%),PR 31例(66.0%),NC 6例(12.8%),PD 3例(6.4%),总有效率为80.9%。TACE治疗组CR 3例(8.1%),PR 16例(43.2%),NC 8例(21.6%),PD 10例(27.0%),总有效率为51.3%。两组有效率比较有显著性差异($\chi^2=7.487, P=0.004$)。

2.3 生存质量改善情况及治疗前后AFP的变化

治疗后1~3个月评价患者的生存质量改善情况,两组患者上腹部不适、肝区疼痛、黄疸、纳差以及乏力等症状均有所改善,联合治疗组和TACE治疗组的改善率分别为83.0%(39/47)和56.8%(21/37),差异有统计学意义($\chi^2=6.293, P=0.008$),特别是肝区疼痛的缓解率联合治疗组明显高于TACE治疗组(91.5% vs 45.9%)。联合治疗组AFP阳性患者33例,经治疗后6个月,AFP值下降大于50%有23例,其中降至正常9例,AFP改善率为69.7%;TACE治疗组AFP阳性患者25例,AFP值下降大于50%有12例,其中降至正常4例,AFP改善率为48.0%,但两组之间差异无统计学意义($\chi^2=2.798, P=0.094$)。

2.4 生存分析

联合治疗组和TACE治疗组1年生存率分别为74.5%、45.9%,两组差异具有统计学意义($\chi^2=6.824, P=0.007$)。联合治疗组死亡7例,死于肝外转移或疾病进展3例,脑血管意外1例,心肌梗塞1例,肝衰1例,车祸死亡1例。TACE治疗组死亡16例,死于肝外转移或疾病进展8例,恶液质4例,脑血管意外2例,肝衰2例。

2.5 不良反应

早期不良反应主要为急性肝脏不良反应、血液学毒性以及消化道毒性。急性肝脏不良反应按照美国国立癌症研究所(NCI)的毒性标准,联合治疗组急性肝脏不良反应15例,其中1级8例,2级6例,3级1例,发生率为31.9%;TACE治疗组急性肝脏不良反应9例,其中1级5例,2级4例,3级无,发生率为24.3%,但两者差异无统计学意义($P>0.05$),给予异甘草酸镁注射液等药物保肝治疗后或者适当延长伽玛刀治疗间隔时间,肝损伤多可恢复,两组患者均无放射性肝病发生。血液学毒性表现为白细胞下降和血小板降低,主要为1~2级,两组发生率分别为42.5%和37.8%,差异无统计学意义($P>0.05$),均未见3级以上骨髓抑制发生,给予粒细胞/巨噬细胞

集落刺激因子和利血生等对症支持治疗多可恢复,不影响治疗及预后。消化道反应主要为恶心、腹胀,未见消化道出血及严重呕吐,对症治疗后均可缓解,两组消化道反应发生率无统计学差异($P>0.05$)(Table 2)。

Table 2 Toxicity of the two groups

Toxicities	Combined therapy group	TACE therapy group	P
Acute hepatic toxicity	31.9%(15/47)	24.3%(9/37)	0.445
Acute hematologic toxicity(class 1~2)	42.5%(20/47)	37.8%(14/37)	0.660
Gastrointestinal reaction	46.8%(22/47)	40.5%(15/37)	0.565

3 讨论

我国是 PLC 高发地区,每年新发患者占全世界新发病例的 55%,PLC 已经成为我国部分农村的首发癌症,在部分城市仅次于肺癌,手术切除及肝移植被认为是 PLC 可能的治愈方法之一,但大部分患者就诊时已为中晚期,失去手术机会,只能进行非手术的综合治疗。

目前 TACE 是不能切除的原发性肝癌的主要治疗手段之一,但是 TACE 对肿块直径>5cm 的肝细胞癌患者效果不理想,而最近的研究表明 TACE 结合放疗可以弥补单纯介入治疗的不足^[6-8]。而放射治疗在肝癌治疗的临床应用方面,由于早期放疗设备简单,放疗剂量>40Gy 时肝功能不全发生率高达 75%,而 30~35Gy 的照射剂量远低于肝癌的根治剂量,因此疗效很差,放射治疗曾一度被认为不宜用于肝癌治疗。但是,近来的研究表明肝癌属于放射敏感肿瘤,其放射敏感性相当于低分化鳞癌,如果减少正常肝脏的照射体积,提高肿瘤的照射剂量,势必提高效势^[9]。随着近年来放疗技术的飞速发展,特别是精确放疗技术的应用,提高了肝癌的局控率、生存率及生存质量,已成为不能手术晚期肝癌患者的有效治疗方法。2011 年《原发性肝癌的诊疗规范》明确推荐放射治疗为肝癌患者综合治疗的重要手段,目前已有大量研究表明放射治疗可以延长中晚期肝癌患者的生存期,且 TACE 联合放射治疗效果更佳,中位生存期可达 25 个月,明显优于单纯的介入治疗^[5,10,11]。

康静波等^[12]的研究表明伽玛刀联合 TACE 治疗伴门静脉癌栓的原发性肝癌,不论在局部控制率、生存率、门脉癌栓有效率方面,还是 AFP 改善率及症状改善方面,均优于单纯伽玛刀治疗,而先给予伽玛

刀治疗再行 TACE 对肝功能保护可能更有优势。本组研究显示 TACE 联合伽玛刀治疗中晚期肝癌疗效较好,近期总有效率和 1 年生存率分别为 80.9%和 74.5%,优于单纯 TACE 组的 51.3%和 45.9%,差异

具有统计学意义,与吴发伟等^[13]报道的研究结果相似。AFP 值的动态变化是观察 PLC 治疗效果的一项敏感指标,TACE 联合伽玛刀治疗后患者 AFP 值下降明显,与单纯 TACE 组比较差异具有统计学意义。TACE 联合伽玛刀治疗中晚期肝癌能更加有效地改善患者的生存质量,减轻上腹部不适、肝区疼痛、黄疸、纳差以及乏力等症状,对于肝区疼痛的缓解率高达 91.5%,显著优于单纯 TACE 组($P<0.01$)。联合治疗组不良反应较单纯 TACE 组稍重,但无统计学差异,予以积极的对症支持治疗及相应处理一般不影响治疗及预后。

目前大多数临床研究已经表明,与单独放疗或单独 TACE 治疗相比 TACE 联合放疗能够显著提高不可切除肝癌患者的临床获益,但两者联合应用的先后顺序以及相隔的时间、介入治疗次数、放疗剂量及其分割模式等问题期待进一步的临床研究给出答案^[14]。

参考文献:

[1] EI-Serag HB. Hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2011,365(12):1118-1127.

[2] Ma S,Jiao B,Liu X,et al. Approach to radiation therapy in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Treat Rev,2010,36(2):157-163.

[3] Carmi L,Georgiades C. Combination percutaneous and intraarterial therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma:a review [J]. Semin Intervent Radiol,2010,27(3):296-301.

[4] Lencioni R,Crocetti L. Local-regional treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Radiology,2012,262(1):43-58.

[5] Ministry of Health of the People's Republic of China. Updated standards for the diagnosis and treatment of primary liver cancer[J]. Chinese Clinical Oncology,2011,16(10):929-946.[中华人民共和国卫生部[卫办医政改(2011)121号]. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)摘要[J]. 临床肿瘤学杂志,2011,16(10):929-946.]

[6] Mao YM,Luo ZY,Li B,et al. Prospective study on the survival of HCC patients treated with transeatheter arterial

- lipiodol chemoembolization [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012,3(3): 1039-1042.
- [7] Xi T,Lai EC,Min AR,et al. Adjuvant transarterial chemoembolization after curative resection of hepatocellular carcinoma;a non-randomized comparative study [J]. Hepatogastroenterology,2012,59(116):1198-1203.
- [8] Zeng ZC. Controversy and consensus of radiotherapy for primary liver cancer[J]. Chinese Clinical Oncology,2008,13(2): 97-104.[曾昭冲. 原发性肝癌放射治疗的争论与共识[J]. 临床肿瘤学杂志,2008,13(2): 97-104.]
- [9] Zeng ZC, Jiang GL. DNA-PKcs subunits in radiosensitization by hyperthermia on hepatocellular carcinoma Hep G2 cell line[J]. World J Gastroenterol,2002,8(5):797-803.
- [10] Zeng ZC,Yang P,Wang BL,et al. Poor lipiodol accumulation is an unfavorable predictor in hepatocellular carcinoma patients treated with combination transcatheter arterial chemoembolization and external beam radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2011,81 Suppl 2:352-353.
- [11] Zeng ZC. Radiotherapy strategies for multimodality treatments of hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Journal of Hepatology,2013,21(5):329-331[曾昭冲. 放射治疗在肝癌综合治疗中的实施策略[J]. 中华肝脏病杂志,2013,21(5):329-331.]
- [12] Kang JB,Nie Q,Zhang LP,et al. Clinical efficacy and toxicity of sequence of gamma knife combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. Chinese Clinical Oncology,2011,16(7):617-621.[康静波, 聂青, 张丽萍,等. 伽玛刀序贯 TACE 治疗肝癌伴门静脉癌栓的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志,2011,16(7):617-621.]
- [13] Wu FW,Zhang XC,Dang YZ,et al. Effects of gamma knife stereotaxis radiation therapy combined with transcatheter arterial chemoembolization on patients with advanced unresectable hepatocellular carcinoma [J]. Modern Oncology,2010,18(1):119-122.[吴发伟, 张学成, 党亚正,等. 伽玛刀联合肝动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌的疗效观察[J]. 现代肿瘤医学,2010,18(1):119-122.]
- [14] Li BR,Li G. Radiotherapy combined with transcatheter hepatic artery chemoembolization for the treatment of primary hepatic carcinoma[J]. Journal of International Oncology,2013,40(7):532-536.[李滨如, 黎功. 放疗联合肝动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌的研究进展[J]. 国际肿瘤学杂志,2013,40(7):532-536.]

浙江省医学会放射肿瘤治疗学分会/浙江省放射肿瘤学重点实验室 2015 春季研讨会暨脑胶质瘤和脑转移瘤放射治疗专题研讨会在杭州举行

2015 年 3 月 13~14 日,由浙江省放射肿瘤学重点实验室主办,浙江省肿瘤医院承办,浙江省医学会放射肿瘤治疗学分会和肿瘤学杂志社协办的浙江省医学会放射肿瘤治疗学分会/浙江省放射肿瘤学重点实验室 2015 春季研讨会暨脑胶质瘤和脑转移瘤放射治疗专题研讨会在美丽的西子湖畔成功举行。

浙江省放射肿瘤学重点实验室于 2013 年 7 月经浙江省科技厅批准正式获准立项建设,是省内在肿瘤放射治疗领域最高等级的研究中心。实验室依托于浙江省肿瘤医院,以浙江省肿瘤医院副院长陈明教授和放疗科主任朱远教授为学术带头人,聘请了中国工程院院士于金明教授和浙江省肿瘤医院院长毛伟敏教授担任学术委员会主任。自 2014 年起,浙江省放射肿瘤学重点实验室将于每年的春季和秋季定期举办研讨会,为促进和提高肿瘤放射治疗新进展和新技术的应用水平,提供一个开放式的交流平台。2015 年重点实验室春季研讨会特别邀请了中华医学会放射肿瘤治疗学分会主任委员郎锦义教授以及来自北京、上海、广州、山东、湖南、湖北、江苏、四川等一批我国著名脑部肿瘤放疗专家授课交流,同时安排相应的放射治疗靶区和放疗技术演示。内容主要有三个方面:脑胶质瘤和脑转移瘤放射治疗的原则;放疗靶区的定义和勾画;放射治疗计划的设计和優化。报名参会的学员近 300 人,来自全国各地,除江浙沪地区外,还汇集了山东、山西、湖北、河北、河南、江苏、黑龙江、内蒙古、广西、广东、贵州、宁夏、福建、江西、吉林等 15 个省区的放疗同行。

在专题报告阶段,四川省肿瘤医院郎锦义教授作了《全脑照射 SMART 技术和海马回保护》的精彩专题报告,第四军医大学西京医院石梅教授作了《恶性脑胶质瘤研究现状与进展》,复旦大学附属华山医院姚瑜教授作了《脑胶质瘤临床生物学行为和外科视角》,浙江大学附属第二医院魏启春教授作了《脑胶质瘤综合治疗原则(指南解读)》,苏州大学附属第二医院田野教授作了《放射性脑损伤的机制和临床处理》,浙江省肿瘤医院陈晓钟教授和石磊医师分别作了《脑胶质瘤放疗靶区定义和勾画》及《脑胶质瘤影像学进展》,山东大学附属齐鲁医院程玉峰教授作了《脑转移瘤临床指南解读》,华中科技大学附属协和医院伍刚教授作了《脑转移瘤放射治疗进展》,武汉大学中南医院谢丛华教授作了《脑转移瘤化疗和靶向治疗》,中国医学科学院肿瘤医院戴建荣教授作了《脑转移瘤的立体定向放疗技术》,浙江省肿瘤医院单国平教授作了《多发性脑转移瘤的 TOMO 放疗技术》。此外,浙江大学附属第二医院的胡琼舸医师和沈俐医师还分别作了低、高级别脑胶质瘤放疗靶区演示。会议同期还举行了浙江省医学会放射肿瘤治疗学分会第二届委员会第一次常委会议。