

原发性肝癌伽玛刀立体定向放疗的疗效分析

许春本, 徐子海, 朱超华

(中国人民解放军第三〇三医院, 广西 南宁 530021)

摘要: [目的] 分析伽玛刀立体定向放射治疗原发性肝癌的疗效及预后因素。[方法] 对 66 例原发性肝癌患者行伽玛刀治疗, 以 50%~70% 的等剂量曲线覆盖 95% 的计划靶区, 处方剂量 3.8~6.0 Gy/次, 照射次数 6~10 次, 肿瘤剂量 30~60 Gy, 照射 3 次/周, 隔日 1 次, 总疗程 2~3 周。[结果] 近期疗效总有效率 (CR+PR) 为 80.3% (53/66), 1、2、3 年生存率分别为 48.5%、24.2%、18.2%。Cox 多因素分析显示肿瘤分期和肿瘤最大径是独立预后影响因素。[结论] 伽玛刀治疗能有效改善原发性肝癌的肿瘤局部控制率和预后。

关键词: 肝肿瘤; 放射疗法; 伽玛刀; SBRT; 预后

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X (2017) 10-0872-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.10.B008

Efficacy of Gamma-knife Stereotactic Body Radiotherapy for Primary Liver Cancer

XU Chun-ben, XU Zi-hai, ZHU Chao-hua

(The PLA 303 Hospital, Nanning 530021, China)

Abstract: [Objective] To analyze the efficacy of Gamma-knife stereotactic body radiotherapy in treatment of patients with primary liver cancer (PLC). [Methods] Sixty-six patients with primary liver cancer underwent Gamma-knife radiotherapy. During the procedure the 50%~70% isodose line covered 95% of planning target volume. The radiotherapy regimen consisted of 30~60 Gy in 6~10 fraction with 3.8~6.0 Gy per fraction, the treatment was delivered 3 times per week during every other day. [Results] The response rate (CR+PR) was 80.3% (53/66), the overall 1-, 2- and 3-year survival was 48.5%, 24.2% and 18.2%, respectively. Multivariate Cox analysis showed that BCLC stage and tumor size were independent prognostic factors for patients. [Conclusion] Gamma knife radiotherapy for the treatment of primary liver cancer can effectively improve the local control rate and prognosis of patients.

Subject words: liver neoplasms; radiotherapy; Gamma-knife; SBRT; prognosis

肝癌是广西的高发病种^[1], 是一种常见的消化系统恶性肿瘤。治疗手段主要以手术、肝动脉化疗栓塞 (transcatheter arterial chemical embolization, TACE) 和放疗等局部综合治疗为主^[2]。然而对于多数患者明确诊断时已合并出现门静脉癌栓 (portal vein tumor thrombus, PVTT) 或肿瘤体积巨大, 失去手术切除及 TACE 治疗指征^[3]。为分析伽玛刀立体定向放疗 (stereotactic body radiation therapy, SBRT) 对原发性肝癌治疗效果及预后的影响因素, 本文回顾性分析 66 例原发性肝癌患者的治疗情况。

通讯作者: 朱超华, 主管技师, 硕士; 中国人民解放军第三〇三医院放疗科, 广西南宁市植物路 52 号 (530021); E-mail: th0624@163.com
收稿日期: 2017-01-19; **修回日期:** 2017-05-07

1 资料与方法

1.1 临床资料

2008 年 1 月至 2015 年 12 月间, 66 例原发性肝癌患者。依据乙肝病史、临床表现、肿瘤标志物、影像学检查包括肝脏 B 超、CT、MRI 和 PET-CT 临床诊断明确^[4], 其中 11 例获得病理学诊断。66 例中 3 例已行手术治疗, 术后出现不同程度局部复发, 10 例已行 TACE 治疗, 其余患者未行任何积极治疗。中位年龄 47 岁 (24~79 岁), 中位 APF 468.6 ng/ml (0.34~3725.02 ng/ml), 中位肿瘤最大直径 8.9 cm (1~20 cm)。其它资料详见 Table 1。

Table 1 General data of patients with liver cancer

Factors	n(%)	Factors	n(%)
Gender		Child-Pugh classification	
Male	57(86)	A	62(94)
Female	9(14)	B	4(6)
Tumor size		BCLC stage	
Massive	31(47)	A	7(11)
Nodular	28(42)	B	11(17)
Small	7(11)	C	48(72)

1.2 治疗方法

采用深圳海博公司生产的 SGS- I 扇形聚焦回转照射式 ^{60}Co 立体定向放疗系统。患者平卧于真空负压袋治疗床,双手交叉置于头顶,平静自由呼吸后抽空真空负压袋,在体表、真空膜相应位置做好定位标记位点,在模拟机下观察并记录膈肌在呼吸运动下的三维方向幅度。Siemens SOMATOM Sensation 大孔径 CT 完成对病变区域的增强扫描(层厚 5mm),扫描范围自膈顶上 3~5cm 至肝脏下缘 3cm。将定位图像传至 UNICORN 治疗计划系统进行计划设计,由至少 2 名放疗医师共同完成大体肿瘤体积(gross tumor volume, GTV)和危及器官(organ at risk, OAR)的勾画,OAR 包括正常肝组织、右肾、胃、脊髓等。根据测定的肝区呼吸动度设定内靶区(internal target volume, ITV),根据 ITV 在 GTV 基础上形成计划靶区(planning target volume, PTV)。治疗计划情况:50%~70%的等剂量曲线覆盖 95% PTV,靶区邻近器官不超过其相应耐受量,正常肝组织接受 30Gy 的百分体积(V30)小于 30%。肿瘤邻近器官、肝硬化程度和合并其他疾病等因素决定处方剂给予,分割剂量 3.8~6.0Gy/次(中位值 5.3Gy),照射次数为 6~10 次(中位值 8 次),肿瘤剂量 30~60Gy(中位值 50Gy),照射 3 次/周,隔日 1 次,总疗程 2~3 周。放疗中配合保肝药物,主要为预防急性放射性肝损伤,合并乙肝病毒感染者配合抗病毒药物治疗。

1.3 疗效评价

治疗结束后 1~3 个月复查血常规、肝功能、肿瘤标志物、腹部 B 超、CT 或 MRI。根据 WHO 实体瘤疗效评价标准^[5],疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD),CR+PR 为有效,SD+PD 为无效。治疗后 2 年内至少每 3 个月复查 1 次,2 年后至少每 6 个月复查 1 次,3 年后至少每 12 个月复查 1 次。放疗后副反应按照 RTOG 急性放射反应标

准评估^[6]。

1.4 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件进行数据分析。Kaplan-Meier 法行生存分析,Cox 回归模型进行预后因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访

全组病例随访至 2015 年 12 月,从放疗开始之日计算生存时间,随访期 3~87 个月(中位 11 个月),随访率为 93.9%。

2.2 近期疗效

66 例临床诊断原发性肝癌患者治疗结束评价疗效显示 CR 14 例(21.1%),PR 39 例(59.1%),SD 6 例(9.1%),PD 7 例(10.6%),总有效率(CR+PR)为 80.3%(53/66)。

2.3 生存与预后

1、2、3 年生存率分别为 48.5%、24.2%、18.2%,中位生存期为 10.7 个月。多因素分析显示肿瘤分期和肿瘤最大径是患者预后的影响因素,见 Table 2。

2.4 不良反应

放疗过程中及放疗后患者多数出现不同程度恶心、食欲减退和腹胀等症状,经对症处理后有好转。少数患者出现不同程度的骨髓抑制、肝区疼痛情况等,予对症治疗后可恢复。治疗后不良反应详见 Table 3。按照原发性肝癌规范化诊疗专家共识的诊断标准^[7],治疗后有 5 例患者出现放射诱导性肝病(radiation-induced liver disease, RILD)。

2.5 生存情况

随访截止 2015 年 12 月,9 例存活,57 例死亡。17 例出现远处转移,13 例患者出现肝内转移,4 例出现复发。死亡原因:13 例出现肝功能衰竭,7 例死于肝性脑病,3 例死于消化道大出血,2 例并发多器官功能衰竭。不同肿瘤分期和直径大小患者的生存情况见 Figure 1,2。

3 讨论

原发性肝癌的早期诊断与及时治疗是获得更好疗效的关键,外科手术切除仍是早期原发性肝癌获

Table 2 Cox regression analysis of prognosis of 66 patients with PLC

Index	B	SE	Wald	P	Exp(B)	95.0%CI
Gender	0.288	0.617	0.218	0.641	1.334	0.398~4.472
Age	0.003	0.020	0.018	0.984	1.003	0.965~1.042
Type	1.214	0.664	3.343	0.068	3.368	0.916~12.381
BCLC stage	1.275	0.489	6.803	0.009	3.577	1.373~9.322
Child-Pugh classification	1.089	0.755	2.080	0.149	2.970	0.676~13.045
Tumor size	0.390	0.940	17.355	<0.001	1.477	1.229~1.774
AFP	0.000	0.000	0.004	0.951	1.000	0.999~1.001
Fractionated dose	0.261	0.835	0.098	0.754	1.298	0.253~6.671
Accumulated dose	0.000	0.000	0.070	0.792	1.000	0.999~1.001
Other treatment	0.962	0.498	3.728	0.054	0.720	0.986~6.944

Table 3 Acute adverse reactions of 66 patients with PLC after radiotherapy

Adverse reaction	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Rate(%)
Myelosuppression	16	14	1	0	50.00
Gastrointestinal reaction	35	11	0	0	69.70

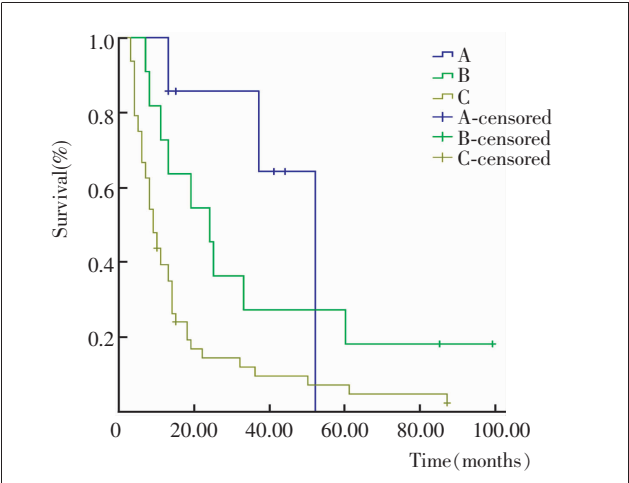


Figure 1 Overall survival curves of patients with different stage

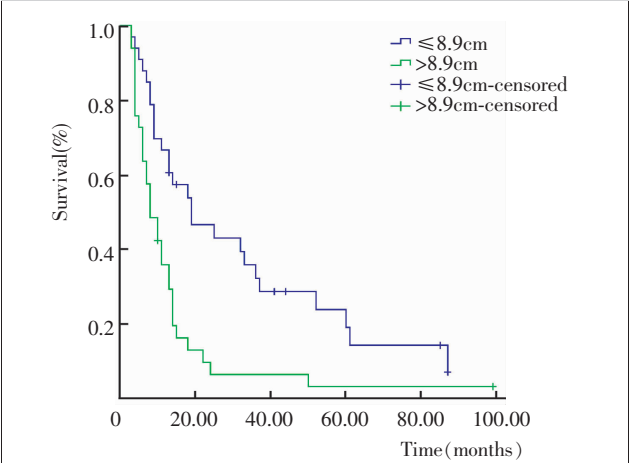


Figure 2 Overall survival curves of patients with different tumor size

得长期生存的最有效手段。但由于原发性肝癌起病隐匿,进展迅速,早期诊断困难,多数患者就诊时已处于中晚期,失去手术机会,手术切除病例只占全部病例的5%~10%^[8]。肝移植是治疗难以切除的肝癌的有效手段,有学者^[9]报道,肝移植能延长患者一定的生存期,但远期效果均不够理想。同样,TACE对于不能手术切除的肝癌的疗效已得到肯定,由于肝动脉栓塞会加重肝脏缺血损伤,关于肝癌合并PVTT的患者是否适合行TACE存在争议^[10,11]。研究^[12,13]表明,放疗对于不适合手术切除巨块型肝癌和合并PVTT的病

例有较好效果。在肝癌的局部综合治疗中,手术联合放疗和TACE联合放疗都能较好地改善肝癌患者治疗后生存率^[14,15]。由于原发性肝癌对放射线缺乏敏感,而邻近的正常肝组织易受放射损伤,导致多数患者对常规放疗耐受性差。在探索精确放疗的道路上发现SBRT在控制放射不良反应方面更容易被接受。

伽玛刀立体定向放疗技术,可以实现病灶局部高剂量,而利用陡峭的剂量梯度来实现对周围正常肝脏组织的保护。本中心采用的超级伽玛射线治疗系统是以⁶⁰Co作为治疗放射源,采用扇形聚焦回照射方式通过多源聚焦后剂量分布从病灶中心向周边逐层递减,周边剂量下降梯度陡峭^[16]。这样的剂量分布能很好地满足形态规则的单个病灶的实体肿瘤的治疗,同时采用大分割的剂量分割方式,减少对正常肝组织的损伤。

本研究近期疗效结果:CR 14例(21.1%),PR 39例(59.1%),SD 6例(9.1%),PD 7例(10.6%),总有效率(CR+PR)为53例(80.3%)。近期疗效与相关报道^[17,18]结果接近。肿瘤形态多数为巨块型和结节型,BCLC分期多为C期,多数合并门脉癌栓。放疗后1、2、3年生存率分别为48.5%、24.2%、18.2%,中位生存期为10.7个月,与国内多项类似病例报道^[13,19]接近。多因素生存分析发现肿瘤分期和肿瘤最大径是患者预后影响因素,预后因素与国内外以往多数报道^[18-21]相符。本组病例中小肝癌患者7例,因靶体积小,在

肝脏及周围危及器官可耐受剂量前提下,尽可能给予根治性放疗,放疗剂量 50~63Gy (中位放疗剂量 56.5Gy),平均放疗剂量 57Gy,平均生存时间 28.8 个月,中位生存时间 32.5 个月(13~52 个月)。结节型肝癌 28 例,放疗剂量 30~63Gy (中位放疗剂量 46.5Gy),平均放疗剂量 48Gy,平均生存时间 24 个月,中位生存时间 45 个月(3~87 个月)。巨块型肝癌 31 例,放疗剂量 30~60Gy(中位放疗剂量 45Gy),平均放疗剂量 40Gy,平均生存时间 13 个月,中位生存时间 51 个月(3~99 个月)。伴有静脉癌栓的肝细胞肝癌患者预后差,中位生存期 3~4 个月。本组病例按 BCLC 分期中,C 期患者 48 例,放疗剂量 30~60Gy(中位放疗剂量 46.5Gy),平均放疗剂量 43Gy,平均生存时间 15.3 个月,合并静脉癌栓的肝癌患者接受伽玛刀治疗可显著延长患者生存期。相关研究^[22]显示介入治疗结合放疗,3 年 OS 率较单纯介入治疗提高 10%~28%。本组病例中 11 例结合手术或 TACE 治疗,同时结合放射治疗,放疗剂量 30~60Gy (中位放疗剂量 45Gy),平均放疗剂量 46Gy,平均生存时间 30.5 个月。而单纯接受放疗者平均生存时间 16.3 个月,结果显示多种治疗手段联合治疗,可以弥补单一治疗方案的不足,显著提高患者生存期。

放疗过程中的急性放射不良反应主要为骨髓抑制及上消化道反应。骨髓抑制主要表现为白细胞、血小板和血红蛋白等的不同程度降低,大多数为 1~2 度骨髓抑制,发生率为 50.00%。上消化道反应表现为食欲减退、上腹胀和肝区疼痛等,多数为轻度,未出现上消化道出血等严重不良反应,发生率为 69.70%。5 例患者出现 RILD,占全组患者 7.6%。有学者^[23]在一项对原发性肝癌放疗后 RILD 的影响因素研究中认为 23Gy 可能是正常肝组织的平均耐受剂量。本研究病例多数为巨块型肝癌,剩余少量正常肝组织,部分合并 Child-Pugh B 级患者,更是 RILD 发生的高危因素。放疗后患者的死亡原因主要为肝内转移播散或远处转移(30/57,52.6%),这与多数临床实践所得结果^[24]相符。

伽玛刀立体定向放疗,以其定位精确地大剂量照射,边缘剂量陡降的特点,为不能手术切除和 TACE 治疗的肝癌患者提供了一种合适的治疗选择。多种治疗手段联合治疗,可以弥补单一治疗方案的不足,能较好地延长肝癌生存期、降低放射性肝

损伤和改善生存质量。

参考文献:

- [1] Zhang CY,Huang TR,Yu JH,et al. Construction of the specimen bank and epidemiological database of high-risk population of liver cancer in Guanxi [J].Guangdong Medical Journal,2011,32(23):3121-3123.[张春燕,黄天壬,余家华,等.广西肝癌高危人群队列研究和高发家系样本数据库的建立[J].广东医学,2011,32(23):3121-3123.]
- [2] Chinese Societies of Liver Cancer and Clinical Oncology, Chinese Anti-cancer Association Liver Cancer Study Group,Chinese Society of Hepatology,Chinese Medical Association. Expert consensus on standardization of the management of primary liver cancer [J].Chin J Hepatol, 2009,17 (6):403-410.[中国抗癌协会肝癌专业委员会(CSLC),中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会(CSCO),中华医学会肝病学分会肝癌学组.原发性肝癌规范化诊治的专家共识[J].肝脏,2009,14(3):237-245.]
- [3] Cabibbo G,Enea M,Attanasio M,et al. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology,2010,51 (4):1274-1283.
- [4] Chinese Anti-cancer Association. The new specification of diagnosis and treatment of common malignant tumors[M]. Beijing:China Union Medical University Press,1999.389-479.[中国抗癌协会.新编常见恶性肿瘤诊疗规范(合订本)[M].北京:中国协和医科大学出版社,1999.389-479.]
- [5] Cheng ZX,Wang KM. Research progress in response evaluating criteria for tumors[J].China Cancer,2009,18(7):548-553.[程志祥,王科明.肿瘤疗效评价研究进展[J].中国肿瘤,2009,18(7):548-553.]
- [6] Yin WB,Li YX,Wang LH,et al. Handbook of radiation oncology [M]. Beijing:China Union Medical University Press,2011.328-330.[殷蔚伯,李晔雄,王绿化,等.肿瘤放射治疗手册 [M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2011.328-330.]
- [7] Trotti A,Byhardt B,Stetz J,et al. Common toxicity criteria, version 2 an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy [J]. Int J Radiat Oncol Phys,2000,47:13-47.
- [8] Bober J,Samek P. Surgery of the tumours of the liver[J]. Bratislavské Lekárske Listy,2002,103(11):403-407.
- [9] Zheng H,Gao W,Zhu ZJ,et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus [J].Chin J Organ Transplant,2009,30 (8):484-486.[郑红,

- 高伟,朱志军,等.肝移植治疗肝细胞癌合并门静脉癌栓的疗效评价[J].中华器官移植杂志,2009,30(8):484-486.]
- [10] Carr BI, Irish W, Federle MP, et al. Chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in patients with or without portal vein thrombosis[J]. Hepatogastroenterology, 2010, 57(104): 1375-1381.
- [11] Liu DX, Li XF, Li HD, et al. Effect of transcatheter hepatic arterial chemoembolization on liver cancer patients with portal vein tumor thrombus [J]. Chin J Prim Med Pharm, 2010, 17(2): 158-159. [刘德鑫, 李新丰, 李华东, 等. 肝动脉栓塞化疗对肝癌并门静脉癌栓疗效观察[J]. 中国基层医药, 2010, 17(2): 158-159.]
- [12] Chan RY, Jeong WJ. Efficacy of transarterial chemolipiodolization with or without 3-dimensional conformal radiotherapy for huge HCC with portal vein tumor thrombosis[J]. Korean J Hepatol, 2007, 13(3): 378-386.
- [13] Zhu XD, Liang SX, Wang AN, et al. Hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for primary liver cancer with portal vein tumor thrombosis[J]. Chin J Radiat Oncol, 2005, 14(6): 476-478. [朱小东, 梁世雄, 王安宁, 等. 原发性肝癌伴门脉癌栓的大分割三维适形放疗效果分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2005, 14(6): 476-478.]
- [14] Zhang XB, Wang JH, Yan ZP, et al. Hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombus: treatment with 3-dimensional conformal radiotherapy after portal vein stenting and transarterial chemoembolization[J]. Cancer, 115 (6): 1245-1252.
- [15] Kamiyama T, Nakanishi K, Yokoo H, et al. Efficacy of preoperative radiotherapy to portal vein tumor thrombus in the main trunk or first branch in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Int J Clin Oncol, 2007, 12(5): 363-368.
- [16] Chen L, Xu ZH, Xu CB, et al. Efficacy of γ -knife radiotherapy for early hepatocellular carcinoma [J]. Journal of Practical Oncology, 2014, 29(3): 245-249. [陈磊, 徐子海, 许春本, 等. 伽玛刀治疗早期肝细胞肝癌的临床疗效观察[J]. 实用肿瘤学杂志, 2014, 29(3): 245-249.]
- [17] Park J, Yoon SM, Lim YS, et al. Two-week schedule of hypofractionated radiotherapy as a local salvage treatment for small hepatocellular carcinoma [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(10): 1638-1642.
- [18] Yoon SM, Lim YS, Park MJ, et al. Stereotactic body radiation therapy as an alternative treatment for small hepatocellular carcinoma[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e79854.
- [19] Yang YY, Cheng HM, Ning J, et al. Gamma-knife treatment of 22 patients with huge hepatocellular carcinoma[J]. Modern Oncology, 2015, 23 (16): 2344-2347. [杨远游, 程海明, 宁健, 等. 伽玛刀治疗 22 例巨块型原发性肝癌临床观察[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(16): 2344-2347.]
- [20] Zhao JS, Chen J, Xiang ZB, et al. The clinical analyses of three-dimensional conformal radiation therapy combined with transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of patients with primary liver carcinoma[J]. Journal of Basic and Clinical Oncology, 2010, 23(6): 487-489. [赵景胜, 陈群, 向志碧, 等. 肝动脉栓塞化疗联合三维适形放疗治疗原发性肝癌的临床分析 [J]. 肿瘤基础与临床, 2010, 23(6): 487-489.]
- [21] Chai HR, Dae SY, Young JP, et al. Effectiveness of high-dose three-dimensional conformal radiotherapy in hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis [J]. Jpn J Clin Oncol, 2012, 42(8): 721-729.
- [22] Meng MB, Cui YL, Lu Y, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in combination with radiotherapy for unresectable carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Radiother Oncol, 2009, 92(2): 184-194.
- [23] Liang SH, Jiang GL, Zhu XD, et al. Radiation-induced liver disease: risk factors and liver irradiation tolerance [J]. Oncology Progress, 2006, 4(4): 308-313. [梁世雄, 蒋国梁, 朱小东, 等. 放射性肝病影响因素及肝脏放射耐受剂量的研究[J]. 癌症进展杂志, 2006, 4(4): 308-313.]
- [24] Zeng ZC. Hepatocellular carcinoma (HCC) with portal vein/inferior vena cava tumor emboli radiation present situation and prospect [J]. Journal of Practical Oncology, 2009, 24(5): 432-436. [曾昭冲. 肝细胞癌伴门静脉/下腔静脉癌栓放疗现状与展望 [J]. 实用肿瘤杂志, 2009, 24(5): 432-436.]