

肝动脉化疗栓塞联合三维适形放疗治疗原发性肝癌40例

尚岩, 尤光贤, 徐慧云, 陈明聪

■背景资料

原发性肝癌是我国常见恶性肿瘤, 手术切除是目前最有效的治疗方法, 但临床就诊的患者多为中晚期, 失去了手术治疗的机会。对这部分患者, 肝动脉化疗栓塞(TACE)是目前常用的治疗方法, 但远期疗效不佳。TACE结合外放射治疗能提高疗效, 但肝癌患者一般肝功能不佳, 难以完成常规放疗计划。三维适形放射治疗(3DCRT)是近年发展起来的一种新的放疗技术, 应用这种技术, 在肿瘤得到较高剂量照射的同时, 可以有效地保护周围正常组织。为此, 本文进行了TACE联合3DCRT治疗肝癌的临床研究。

尚岩, 尤光贤, 徐慧云, 陈明聪, 温岭市第二人民医院肿瘤内科 浙江省温岭市 317502

通讯作者: 尚岩, 317502, 浙江省温岭市新河镇渡南头开发区, 第二人民医院肿瘤内科. doctorsyzhj@sina.com

电话: 0576-86590220

收稿日期: 2007-04-11 修回日期: 2007-09-24

Prospective randomized clinical study of transcatheter arterial chemoembolization, combined with three-dimensional conformal radiotherapy for primary liver cancer: an analysis of 40 cases

Yan Shang, Guang-Xian You, Hui-Yun Xu, Ming-Cong Chen

Yan Shang, Guang-Xian You, Hui-Yun Xu, Ming-Cong Chen, Department of Oncology, the Second People's Hospital of Wenling City, Wenling 317502, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yan Shang, Department of Oncology, the Second People's Hospital of Wenling City, Wenling 317502, Zhejiang Province, China. doctorsyzhj@sina.com
Received: 2007-04-11 Revised: 2007-09-24

Abstract

AIM: To study the effect of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) on inoperable primary liver cancer.

METHODS: Patients were prospectively randomized into a TACE + 3DCRT group (combined group, 40 patients) and a TACE therapy alone group (TACE group, 36 patients).

RESULTS: The overall 1-, 2- and 3-year survival rate was 78%, 60% and 34% in the combined group, and 50%, 32% and 18% in the TACE group. The difference between the two groups was significant ($P < 0.05$).

CONCLUSION: TACE + 3DCRT is more effective than TACE therapy alone on inoperable primary liver cancer, without inflicting more treatment-related toxicity.

Key Words: Primary liver cancer; Transcatheter arterial chemoembolization; Three-dimensional conformal radiotherapy

Shang Y, You GX, Xu HY, Chen MC. Prospective randomized clinical study of transcatheter arterial chemoembolization, combined with three-dimensional conformal radiotherapy for primary liver cancer: an analysis of 40 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(29): 3140-3142

摘要

目的: 探讨肝细胞性肝癌(HCC)的肝动脉化疗药物栓塞(TACE)联合三维适形放疗(3DCRT)的综合治疗效果。

方法: 原发性肝癌患者76例, 进行前瞻性分组研究, 综合治疗组40例行TACE结合3DCRT治疗, 对照组36例单纯行TACE治疗。

结果: 综合治疗组1, 2, 3年生存率分别为78%, 60%, 34%; 对照组分别为50%, 32%, 18% ($P < 0.05$)。

结论: 对不能手术切除治疗的原发性肝癌患者, TACE结合3DCRT治疗能明显提高治疗效果, 且无严重毒副作用。

关键词: 原发性肝癌; 肝动脉化疗药物栓塞; 三维适形放疗

尚岩, 尤光贤, 徐慧云, 陈明聪. 肝动脉化疗栓塞联合三维适形放疗治疗原发性肝癌40例. *世界华人消化杂志* 2007;15(29):3140-3142

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/3140.asp>

0 引言

肝细胞性肝癌(HCC)是我国高发的恶性肿瘤, 发病率位居恶性肿瘤第3位, 死亡率居第2位。我国HCC发病率占世界每年新发病例的42.5%, 每年新增病例近110 000。尽管HCC外科治疗有了很大进展, 但目前早期手术切除仍是最有效的治疗方法^[1]。临床就诊的患者大都已到了中晚期, 其中只有10%-30%适合手术治疗, 对失去了手术治疗机会的大多数患者, 肝动脉化疗栓塞

表 1 HCC 76例的临床资料

分组	n	性别		肿瘤直径		HBV		AFP($\mu\text{g/L}$)	TNM分期	
		男	女	<3 cm	3-6 cm	阳性	阴性		T ₁ N ₀ M ₀	T ₂ N ₀ M ₀
综合治疗	40	24	16	26	14	32	8	834	28	12
对照	36	24	12	20	16	30	6	630	22	14

(TACE)是目前公认的首选治疗方法之一^[2],但其远期疗效不佳,复发率较高,且需多次重复治疗,增加了患者痛苦及经济负担. 三维适形放疗治疗(3DCRT)是近年发展起来的一种新精确放疗技术. 应用这种技术,在肿瘤得到较高剂量照射的同时,可以有效地保护周围正常组织^[3]. 为此,2003-05/2007-03我们对76例HCC患者进行了TACE联合3DCRT与单纯TACE治疗的前瞻性对照研究,以探讨HCC综合治疗的临床效果.

1 材料和方法

1.1 材料 将76例HCC患者分为TACE联合3DCRT综合治疗组(40例)及单纯TACE治疗对照组(36例). 综合治疗组年龄36-68(中位52)岁,对照组年龄38-70(中位54)岁. 综合治疗组10例及对照组6例经细针肝穿刺细胞病理学检查明确诊断,其余患者根据既往乙肝史、临床症状、体征、影像学及甲胎蛋白(AFP)值等确诊. 入组条件: (1)按2001年全国肝癌防治研究会议通过的临床诊断标准确诊为HCC^[4]; (2)KPS评分 ≥ 70 分,肿瘤体积<6 cm; (3)肝肾功能基本正常,肝硬化Child-Pugh分级为A级或B级; (4)无门脉癌栓,无肝内肿瘤播散及远处转移,无腹水,预计生存时间>3 mo^[6](表1).

1.2 方法 综合治疗组40例患者先进行TACE治疗两次(间隔4 wk)后,3 wk进行3DCRT治疗. 对照组36例患者单纯应用TACE治疗3次. TACE采用Seldinger法股动脉穿刺插管,导管超选择至肝固有动脉或肝右或肝左动脉后,先行TAI,灌注5-FU 1 g,顺铂(DDP) 40-60 mg以及表阿霉素(Epi-ADM) 60 mg或丝裂霉素(MMC) 10-20 mg,然后用Epi-ADM 10-20 mg或MMC 10-20 mg与法国超液化碘油5-20 mL的混悬液做栓塞治疗,部分血供丰富患者酌情加入明胶海绵颗粒做栓塞^[5].

3DCRT定位前6 h禁食. 采用真空体模固定体位,同时使用膈肌控制器增加腹压来限制呼吸,减少肝脏运动. 采用CT增强扫描定位. 应用西门子直线加速器8 Mv X线,以及美国拓能

表 2 HCC近期疗效比较(n, %)

分组	完全缓解	部分缓解	无变化	进展	有效率	局部控制率
综合治疗	14	16	8	4	75	93
对照	7	12	15	9	47.5	82

公司生产的三维适形放疗计划系统. 病变部位以5 mm层距,连续CT扫描;病变两端分别以10 mm层距连续CT扫描5层以上. 获得图像资料输入计划系统,勾画大体肿瘤体积(GTV)为30-2015(平均478.5) cm³, GTV向外扩1-1.5 cm为计划靶体积(PTV). 选择1-3个等中心点和5-8个非共面照射,使90%的等剂量曲线覆盖90%以上的PTV剂量体积. 通过体积剂量直方图进行评估并检查治疗方案^[8]. 常规分割照射2Gy,每天1次,每周5 d,总疗程4-6 wk,全肝平均剂量 $\leq 30\text{Gy}$. 所有患者治疗前后查AFP、肝肾功能、肝脏CT,治疗结束后3-4 mo复查肝脏CT,以WHO标准^[3-4]评价近期疗效和毒副作用,自治疗开始之日起计算生存期. 治疗结束6 mo后开始随访,失访2例,随诊率98%.

统计学处理 采用SPSS10.0统计软件,生存率计算采用Kaplan-Meier法,生存率比较用Logrank检验,余用 χ^2 检验.

2 结果

2.1 近期疗效 两组有效率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 7.48, P = 0.003$),而局部控制率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.68, P = 0.168$,表2). 治疗6 mo后复查AFP平均下降50%以上者,综合治疗组30例,对照组12例,两组差异有统计学意义($\chi^2 = 7.18, P = 0.006$).

2.2 生存率 综合治疗组1, 2, 3年生存率分别为78%, 60%, 34%; 对照组分别为50%, 32%, 18%; 两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 11.86, P < 0.01$). 两组毒副作用主要为恶心、呕吐、白细胞及血小板下降、肝功能损伤(表3). 经对症处理及保肝治疗后绝大多数恢复正常,并可耐受治疗.

■ 相关报道

梁世雄 *et al* 详细论述了3DCRT在临床上的应用,以及3DCRT的毒副作用,并明确指出未来肝癌的放射治疗是安全有效的,并有根治的可能,令人鼓舞. 周振华 *et al* 报道RILD一直被认为是肝癌放射治疗的严重并发症,并对此进行仔细研究,且采用TACE及3DCRT治疗期间中医药扶正治疗,使并发症明显降低,有重要临床意义.

■同行评价

本文选题较合理, 实用性较强, 采用的研究方法较恰当, 样本较大, 是一篇较好的文章。

表 3 HCC化疗栓塞的毒副反应比较n(%)

毒副反应	综合治疗	对照
恶心呕吐		
1-2级	30(75)	34(94)
3级	8(20)	8(22)
白细胞下降		
1-2级	36(90)	30(83)
3级	1(2.5)	2(5.6)
血小板下降		
1-2级	4(10)	6(16)
3级	2(5)	3(8.3)
ALT升高		
1-2级	10(25) ^a	3(8.3)
3级	2(5) ^a	1(2.8)
总胆红素升高	12(30) ^a	4(11)

^a $P < 0.05$ vs 对照。

3 讨论

TACE是目前公认的非手术切除治疗HCC的首选方法, 近期疗效显著。但由于肝动脉栓塞后, 侧枝循环建立及门脉血供等原因, 单纯TACE后在癌灶内, 尤其是包膜处, 仍有不同程度的肿瘤细胞残余, 成为复发和肝内转移的根源。由于特殊的生物学行为, 任何一种单一治疗模式, 都有其局限性。已有研究结果显示, 在TACE基础上结合外放疗, 可取得比单一治疗方式更好的疗效^[7]。而3DCRT的应用为肝癌的外放疗提供了一种更为有效的治疗方法。3DCRT通过共面或非共面等中心照射技术, 采取多方位、多射束入射, 最后集中到病灶靶区。患者因为体部框架保证定位准确, 重复性强, 保证受照射的病灶三维空间位置不变。目的是提高放疗增益比, 最大限度地将剂量集中到病变区, 杀灭肿瘤细胞, 而使周围正常组织或器官少受或免受不必要的照射^[8]。

我们将TACE与3DCRT结合起来, 综合治疗结果显示, 近、远期疗效明显增加, 局部控制率未降低且毒副作用亦未增加。郭剑伟 *et al*^[9]对

TACE结合外放疗的综合治疗机制进行了探讨, 认为二者之间可能存在协同作用: (1)TACE辅加外放疗有助于抑制TACE治疗后的残存癌细胞, 提高局部控制率及远期效果; (2)动脉化疗使肿瘤细胞周期同步化, 有利于放疗的杀灭, 而且化疗药可能有放射增敏作用; (3)TACE杀灭大量癌细胞, 促使残存的非增殖期细胞进入增殖期, 乏氧细胞再充氧, 有助于减轻放疗的负荷并提高放射敏感性; (4)部分患者TACE治疗后肿瘤明显缩小, 证明其有利于缩小放射野并提高放射剂量, 减轻正常肝组织放射损伤, 而在肝脏可耐受的范围内放射剂量越高远期疗效就越好。

综合文献报道及我们的临床治疗结果, 我们认为TACE联合3DCRT治疗原发性肝癌在近远期疗效方面, 明显优于单纯TACE, 且无严重的毒副反应, 对延长患者生存期、提高患者生存质量是十分有效的, 值得在临床推广应用。今后如何依据肿瘤体积大小、正常肝脏体积受照量, 肝功能情况等决定个体化的分割照射剂量及TACE次数, 仍是值得我们进一步深入研究的临床课题。

4 参考文献

- 1 汤钊猷. 现代肿瘤学. 第2版. 上海: 上海医科大学出版社, 2000: 756
- 2 单鸿, 罗鹏飞, 李彦豪. 临床介入诊疗学. 第1版. 广州: 广东科技出版社, 1997: 109
- 3 于金明, 殷蔚伯, 李宝生. 肿瘤精确放射治疗学. 第1版. 济南: 山东科学技术出版社, 2004: 991
- 4 杨秉辉, 夏景林. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准. 肿瘤防治研究 2002; 29: 83
- 5 吴沛宏, 黄金华, 罗鹏飞, 杨仁杰. 肿瘤介入诊疗学. 第1版, 北京: 科学出版社, 2005: 634
- 6 孙燕, 周际昌. 临床肿瘤内科手册. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 358-370
- 7 Ohto M, Yoshikawa M, Saisho H, Ebara M, Sugiura N. Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *World J Surg* 1995; 19: 42-46
- 8 胡逸民, 谷铎之. 适形放射治疗-肿瘤放射治疗新技术进展. 齐鲁肿瘤杂志 1998; 5: 243-245
- 9 郭伟剑, 宋明志, 于尔辛, 易成, 徐益语. 肝动脉化疗栓塞结合外放疗治疗肝癌的研究. 中华肿瘤杂志 1999; 21: 25-28

编辑 何燕 电编 郭海丽