

三维适形放疗联合化疗综合治疗肝癌 87 例 近期疗效分析

张元生 尹鲜花 李 蓉 焦丽平

(山西医科大学第三医院肿瘤治疗中心,太原 030053)

【摘要】 目的 探讨三维适形放疗(three-dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT)联合肝动脉介入化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗原发性肝癌及 3D-CRT 联合化疗治疗转移性肝癌的近期疗效。方法 对 52 例原发性肝癌先采用 TACE 治疗 1 次,休息 2 周后进行 3D-CRT,肿瘤剂量 2~3 Gy/次,每天 1 次或隔日 1 次,3~5 次/周,剂量范围 42.2~60.0 Gy,平均 52.2 Gy,放疗结束后再进行 2 次 TACE。对 35 例转移性肝癌先化疗 1 个周期,然后行 3D-CRT,放疗结束后再巩固化疗 2 个周期,进行疗效评价,有效者继续化疗 3 个周期,共 6 个周期。结果 完全缓解(CR) 23.0%(20/87),部分缓解(PR)39.1%(34/87),病情稳定(SD)34.5%(30/87),进展(PD)3.4%(3/87)。有效(RR)62.1%(54/87)。结论 3D-CRT 联合 TACE 治疗原发性肝癌和 3D-CRT 联合化疗治疗转移性肝癌能够提高局部控制率,近期疗效好。

【关键词】 肝癌; 化疗; 三维适形放疗; 肝动脉介入化疗栓塞术

中图分类号 R735.705.3 R815

文献标识 A

文章编号 1009-6604(2005)02-0116-03

Three-dimensional conformal radiotherapy with chemotherapy for hepatic carcinoma: Analysis of short-term effects in 87 cases Zhang Yuansheng, Yin Xianhua, Li Rong, et al. Tumor Treatment Center, Affiliated Third Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030053, China

【Abstract】 Objective To evaluate the short-term effects of three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) associated with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in the treatment of primary hepatic carcinoma and 3D-CRT associated with chemotherapy in the treatment of metastatic hepatic carcinoma. **Methods** In 52 patients with primary hepatic carcinoma, first of all a single TACE was conducted. Then after an interval of 2 weeks, the conformal radiotherapy was given, with a radiation dose of 2~3 Gy every fraction, once daily or once every other day and 3~5 fractions every week. The total radiation dose to the target was 42.2~60.0 Gy (mean, 52.2 Gy). Afterwards, 2 additional TACEs were given after the radiotherapy. In 35 patients with metastatic hepatic carcinoma, chemotherapy was carried out for 1 treatment course firstly. Then 3D-CRT was employed. After the radiotherapy, another 2 courses of consolidating chemotherapy were administrated. The patient continued with the chemotherapy for additional 3 treatment courses (a total of 6 courses) if efficacy evaluation showed the patient had responded to the chemotherapy.

Results The response outcomes were: complete remission (CR) 23.0% (20/87), partial remission (PR) 39.1% (34/87), stable disease (SD) 34.5% (30/87) and progressive disease (PD) 3.4% (3/87), the response rate (RR) being 62.1% (54/87).

Conclusions 3D-CRT with TACE for primary hepatic carcinoma and 3D-CRT with chemotherapy for metastatic hepatic carcinoma offers high local control rates and good short-term effects.

【Key Words】 Hepatic carcinoma; Chemotherapy; Three-dimensional conformal radiotherapy; Transcatheter arterial chemoembolization

原发性肝癌最理想的治疗方法是手术切除,但在临床中多数患者已失去手术机会,中晚期原发性肝癌及转移性肝癌放疗或化疗效果不理想。三维适形放射治疗(three dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT)是近年来发展起来的放疗技术,在使肿瘤区域得到较高剂量照射的同时,周围正常组织得到有效保护,从而提高肿瘤局部的放射剂量,

提高局部控制率。我院 2001 年 3 月~2004 年 8 月对 87 例不能手术的原发性和转移性肝癌采用 3D-CRT 联合肝动脉介入化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)和全身化疗的综合治疗,取得了一定疗效,现报道如下。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

本组 87 例,男 58 例,女 29 例。年龄 36 ~ 73 岁,中位年龄 58.2 岁。按 TNM 分期,原发灶 II 期 32 例,IIIa 期 36 例,IIIb 期 19 例。单一病灶 49 例,3 个以下局限性病灶 38 例。原发性肝癌 52 例,其中有乙型肝炎病史 46 例,AFP 阳性 44 例,转移性肝癌 35 例(原发于结肠癌 7 例、直肠癌 5 例、乳腺癌 6 例、食管癌 5 例、肺癌 5 例、胃癌 4 例、胰腺癌 3 例)。

病例选择标准 ①预计生存期 > 3 个月;②KPS 评分 ≥ 50 分;③肝内单个或 3 个以下相邻的局限性病灶;④无腹腔积液;⑤血常规正常;⑥细胞学或病理学检查确诊。

病例排除标准:①肝内弥漫性病灶或肿瘤体积(gross tumor volume, GTV) ≥ 500 cm³;②KPS 评分 ≤ 50 分;③严重肝功能损害,包括丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)升高超过正常 1 倍,白蛋白 < 30 g/L,凝血酶原时间明显延长;④合并肝外病灶或全身多发病灶;⑤严重肝硬化伴明显腹水。

1.2 方法

52 例原发性局限性肝癌采用 TACE 联合 6 MV - X 线直线加速器 3D - CRT。TACE 采用 Seldinger 法经股动脉穿刺插管,将导管选择至肝固有动脉、肝右动脉或肝左动脉后,灌注化疗药物 5 - FU 1 000 mg、顺铂 60 mg、羟基喜树碱 20 mg 或表柔比星(表阿霉素)60 mg 加入 40% 碘化油 10 ~ 20 ml 混合成乳化液,注入肝动脉进行栓塞。2 周后开始 3D - CRT:GTV 16.2 ~ 496.0 cm³,平均 357.2 cm³。靶区直径 > 6 cm 或相邻病灶作为一个靶区最大直径 > 6 cm(按球体积 $\frac{4}{3}\pi r^3$ 计算)或 GTV > 125 cm³ 者:2 Gy/次,5 次/周,4 ~ 8 野照射,递量照射剂量范围(DT)42.2 ~ 60 Gy,平均 52.2 Gy。直径 < 6 cm 或 GTV < 125 cm³ 者:DT 3 ~ 5 Gy/次,3 次/周,4 ~ 8 野照射,递量照射 DT 50 ~ 60 Gy。通过一个真

空垫把患者固定于定位架上,建立等中心坐标时,定位仪上使用的刻度与 CT 指标器上的刻度相一致。通过腹部施加压力来减少膈肌动度的影响,使患者在正常呼吸状态下,膈肌运动范围在 1 cm 以下。患者每次在定位架的位置通过真空垫和胸部皮肤上的 4 个标记点保持相同,保证每次位置在头尾方向上高度一致。采用 CT 定位 5 mm 层厚连续扫描,将扫描图像传输到三维治疗计划系统,通过图像重建,确定 GTV 及需要保护的重要器官,计算肿瘤的体积,临床靶体积(clinical target volume, CTV)在 GTV 周围外放 5 mm,计划靶体积(planning target volume, PTV)在 CTV 周围外放 5 mm,三维立体定向放疗计划系统设计,采用一个等中心多个靶区制订治疗计划,85% ~ 95% 等剂量曲线覆盖病灶边缘,剂量 - 体积直方图(dose volume histograms, DVH)评价、调整权重比例和优化治疗计划,确定治疗方案。通过计算机绘制出病灶在各方向的靶区图形,制作各方向的适形铅档块,按各方向的照射野在模拟机下进行验证后开始照射。3D - CRT 结束后,再进行 2 次 TACE,间隔 4 周重复一次。

35 例转移性肝癌采用化疗联合 3D - CRT:化疗药物同 TACE 者 20 例,余 15 例为紫杉醇(泰素)210 mg(135 ~ 175 mg/m²),加顺铂 100 mg(60 ~ 80 mg/m²)或表柔比星 100 mg(40 ~ 80 mg/m²),化疗 1 个周期后开始 3D - CRT,放疗结束后,再进行 2 个周期化疗,评价疗效,有效者再进行 3 个周期的化疗,共 6 个周期。

2 结果

2.1 近期疗效

87 例治疗后 3 个月 CT 评价疗效,肿瘤完全消失(CR)20 例(23.0%),肿瘤缩小 > 50%(PR)34 例(39.1%),总有效率(RR)62.1%(54/87)。肿瘤缩小 < 25% 或增大 < 25%(SD)30 例(34.5%),进展(PD)3 例(3.4%),见表 1。

表 1 3D - CRT 联合 TACE 或全身化疗治疗肝癌 3 个月后疗效

| 肿瘤直径(体积) | CR | PR | NC | PD |
|---------------------------------------|-----------|-----------|-----------|----------|
| < 6 cm(125 cm ³) (n = 59) | 16(27.1%) | 27(45.8%) | 16(27.1%) | 0 |
| > 6 cm(125 cm ³) (n = 28) | 4(14.3%) | 7(25.0%) | 14(50.0%) | 3(10.7%) |
| 合计(n = 87) | 20(23.0%) | 34(39.1%) | 30(34.5%) | 3(3.4%) |

2.2 并发症

治疗后均出现不同程度的恶心、呕吐、乏力、纳差等症状,1 周后缓解或消失。46 例(52.9%)1 周后出现 I 度骨髓抑制,29 例(33.3%)10 天后出现 II 度骨髓抑制,对症处理及粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony - stimulating factor, G - CSF)或

G - CSF 联合巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte - macrophage colony - stimulating factor, GM - CSF)治疗 5 ~ 8 d 后血象恢复正常。7 例(8.0%)1 ~ 2 个月后出现放射性肝炎及肝损伤,表现为 ALT、血清碱性磷酸酶和胆红素水平升高,保肝治疗 4 周后 3 例肝功能改善。

3 讨论

肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,能手术切除的病例只占全部病例的 5% ~ 10%。朱顺康等^[1]报道 TACE 治疗后肝硬化血清学指标(透明质酸、人三型前胶原、四型胶原、层黏蛋白)明显升高,认为大剂量化疗药物可以造成肝组织的直接损伤,启动肝纤维化,加重肝硬化。为减少肝组织损伤,保护肝储备功能,应采用小剂量化疗药物。对肝硬化严重、脾功能亢进、腹水、黄疸、ALT 升高、白细胞计数偏低者,减少化疗药物用量尤其重要。近年来,TACE 使用小剂量化疗药物,取得了很好的疗效^[2]。卢伟等^[3]的研究表明,TACE 中采用小剂量和常规剂量化疗药物,其肿瘤细胞坏死和凋亡程度均没有显著差异。单纯 TACE 由于癌细胞的残存,远期疗效不够理想。转移性肝癌因全身多发微小病灶,全身化疗优于局部化疗,但局部控制率欠佳。原发性肝癌采用 3D - CRT 联合小剂量 TACE 和转移性肝癌采用 3D - CRT 联合常规剂量全身化疗,能弥补各自的不足,提高疗效。

肝癌根治性放射治疗的剂量为 60 Gy,有效剂量在 40 Gy 以上,而全肝(2 200 cm³左右)照射 30 Gy 以上发生放射性肝炎和肝纤维化的危险性就急剧上升。3D - CRT 降低了正常肝组织的照射剂量,GTV < 1/4 全肝或 < 500 cm³,照射剂量可达 50 Gy 以上。GTV 越小(GTV < 125 cm³),单次照射剂量越大(每次可给 3 ~ 5 Gy,递增剂量 50 ~ 60 Gy),局部控制率越高,从而最大限度地增加肿瘤的局部控制率。本组 3D - CRT 联合小剂量 TACE 治疗中晚期原发性肝癌和 3D - CRT 联合常规剂量的全身化疗治疗转移性肝癌,总有效率 62. 1%(54/87),近期疗效满意。肿瘤直径 < 6 cm 和(或)CTV < 125 cm³,有效率 72. 9%(43/59);肿瘤直径 > 6 cm 和 CTV > 125

cm³,有效率 39. 3%(11/28)。这是因为肿瘤体积小,瘤组织内血运好,乏氧细胞少,放疗效果好;反之亦然。肿瘤体积越小,分割剂量越大,疗效越好。肝内病灶数目 > 2 个预后不佳。肝功能分级和临床分期也是影响预后的重要因素,肝功能越差、临床分期越晚,预后越差。放射性肝炎及肝损伤多在治疗结束后 1 ~ 2 个月出现,表现为肝大、ALT、血清碱性磷酸酶和胆红素水平升高。放疗对肝功能的影响明显于肝脏形态的变化,肝功能多在细胞无病理学改变时已受到一定程度的损伤,故在放疗的同时应密切监测肝功能的变化,同时给予积极的保肝治疗。

TACE 或全身化疗及 3D - CRT 单独应用均可产生一定的治疗效果,二者联合应用,体现了综合治疗的效果,产生了明显的协同作用^[4]。3D - CRT 联合小剂量 TACE 治疗中晚期原发性肝癌和 3D - CRT 联合常规剂量化疗治疗转移性肝癌,局部控制率满意,合并症少,近期疗效较好。

参考文献

- 1 朱顺康,单 鸿,黄明声,等.肝癌化疗栓塞后血清肝纤维化指标的含量及临床意义.临床放射学杂志,2000,19:208-209.
- 2 Kamada K, Nakanishi T, Kitamoto M, et al. Long-term prognosis of patients undergoing transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: comparison of cisplatin lipiodol suspension and doxorubicin hydrochloride emulsion. J Vasc Intervent Radiol, 2001, 12: 847-854.
- 3 卢 伟,李彦豪,何晓峰,等.小剂量和常规剂量化疗药物经导管动脉栓塞化疗后肝癌细胞坏死和凋亡的比较研究.中华放射学杂志,2003,37:232-237.
- 4 Chen JC, Chuang VP, Cheng SII, et al. Local radiotherapy with or without transcatheter arterial chemoembolization for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 47(2):435-442.

(收稿日期 2004 - 10 - 08)

(修回日期 2004 - 12 - 27)

· 消 息 ·

第六届全国运动创伤理论与临床新进展学习班通知

随着 2008 年北京奥运会申办成功,我国运动医学事业的发展面临着极大的机遇与挑战。为备战奥运,由北京大学第三医院运动医学研究所主办的第六届全国运动创伤理论与临床新进展学习班将于 2005 年 8 月在北京举办。学习班采用授课、专题讲座、临床观摩等方式,力求全面、系统地介绍近年来运动创伤领域的新技术、新进展,并邀请全国知名专家参加讲学及交流。本学习班已被列为国家级继续教育项目,学员结业时可获得北京大学继续教育学院颁发的结业证书及相应学分。

招收对象:具有中级或中级以上职称的运动创伤及骨科医师。联系人:北京大学第三医院运动医学研究所 陈文庆,邮编:100083。联系电话:010 - 62017691 - 2659 或 8307;010 - 86259298。传真:010 - 62010440。E-mail: cwqing@vip.sina.com。