

TACE 联合调强放疗治疗晚期肝癌的疗效观察

陈德连, 胡坚超, 江会红, 徐镇钱, 陈明聪

【摘要】 目的 评价肝动脉化疗栓塞(TACE)联合调强放疗(IMRT)治疗中晚期肝癌的疗效和不良事件。方法 入组的 59 例中晚期肝癌患者分为 TACE 联合调强组(治疗组 $n=30$ 例)与 TACE 组(对照组 $n=29$ 例),比较两组之间的早期肿瘤反应率,疾病无进展生存期(PFS),中位生存期(mST)和不良事件。结果 治疗组的早期肿瘤反应率明显优于对照组(60.0%对 34.4%, $P=0.043$);治疗组和对照组中位 PFS(mPFS)分别为 260 d 和 195 d($P=0.006$),mST 分别为 468 d 和 431 d($P=0.195$)。治疗组出现 2 例严重的肝功能损害,经 20 余天积极护肝治疗后好转。结论 TACE 联合调强放疗治疗中晚期肝癌可增加肿瘤早期反应率,延长肿瘤 PFS,反应可耐受。

【关键词】 原发性肝癌;调强放疗;TACE;动脉灌注;化疗栓塞

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2017)-09-0799-04

TACE combined with IMRT for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: observation of its curative effect CHEN Delian, HU Jianchao, JIANG Huihong, XU Zhenqian, CHEN Mingcong.

Department of Internal Oncology, Taizhou Municipal Tumor Hospital, Taizhou, Zhejiang Province 317502, China

Corresponding author: XU Zhenqian, E-mail: 110732450@qq.com

【Abstract】 Objective To evaluate the curative effect of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in treating advanced hepatocellular carcinoma (HCC), and to discuss the occurrence of adverse events. **Methods** A total of 59 patients with advanced HCC were enrolled in this study. The patients were randomly divided into TACE plus IMRT group (study group, $n=30$) and TACE group (control group, $n=29$). The early tumor response rate, progression free survival (PFS), median survival time (mST), and adverse reactions were analyzed. **Results** The early tumor response rate in the study group was 60.0%, which was significantly higher than 34.4% in the control group ($P=0.043$). PFS of the study group was 260 days, which was remarkably higher than 195 days of the control group ($P=0.006$). The mST was 468 days in the study group, which was 431 days in the control group ($P=0.195$). In the study group, 2 patients developed severe liver function damage, which was improved after active liver protection therapy for more than 20 days. **Conclusion** For the treatment of advanced HCC, TACE combined with IMRT can improve early tumor response rate and prolong PFS time, moreover, its adverse reactions can be well tolerated by patients. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 799-802)

【Key words】 primary hepatocellular carcinoma; intensity modulated radiation therapy; transcatheter arterial chemoembolization; arterial infusion; chemoembolization

2013 年,世界卫生组织(WHO)研究指出原发性肝癌导致全球 745 517 人死亡,其中 50%以上的肝癌患者来自中国^[1]。由于肝癌患者早期无特殊症

状,大多数诊断时已经是中晚期,手术切除的病例仅占总数的 10%~15%^[2]。TACE 是现阶段中晚期最常用的治疗方法,调强放射治疗(intensity modulated radiation therapy,IMRT)是三维适形调强放疗的简称,属于精确放疗^[3-4],本研究重点在证实 TACE 联合 IMRT 对比 TACE 治疗中晚期肝癌的疗效优势,经临床观察和随访,现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

所有患者均符合 2001 年第八届肝癌会议制定标准原发性肝癌的临床诊断标准,经血清学(AFP)和影像学(CT/MRI 增强和/或 B 超)或病理学检查诊断为原发性肝癌,并经增强 CT/MRI 证实为富血供肝癌,无手术切除适应证,均有可测量病灶。入选标准:获得患者和家属的同意并签署知情同意书;KPS 评分 ≥ 60 分;介入治疗前肝脏功能分级均为 Child-Pugh A 级或 B 级;无不可控制的胸水或腹水;近 1 个月内未接受其他抗肿瘤治疗。

本研究 59 例均为 2010 年 1 月 15 日至 2013 年 2 月 28 日我院住院患者。入组病例按数字法随机分为 2 组:治疗组和对照组。治疗组 30 例,其中男 16 例,女 14 例;年龄 30~66 岁, ≤ 60 岁 27 例, > 60 岁 4 例,中位年龄 48 岁;KPS 均大于 60 分;肝脏功能分级 Child-Pugh A 级 23 例,B 级 7 例;AFP $\leq 1\ 000$ ng/ml 17 例, $> 1\ 000$ ng/ml 13 例;AJCC II 级 11 例,III 级 19 例。对照组 29 例,其中男 15 例,女 14 例;年龄 30~61 岁, ≤ 60 岁 2 例, > 60 岁 4 例,中位年龄 44 岁;KPS 均大于 60 分;肝脏功能分级 Child-Pugh A 级 21 例,B 级 8 例;AFP $\leq 1\ 000$ ng/ml 18 例, $> 1\ 000$ ng/ml 11 例;AJCC II 级 13 例,III 级 11 例,基线资料组间未见明显统计学差异($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 对照组与治疗组基线及早期肿瘤反应对比

参数	治疗组(n=30)	对照组(n=29)	P 值
性别(男/女)	16/14	15/14	0.818
年龄 n(%)			0.542
> 60 岁	4(13.3)	2(6.8)	
≤ 60 岁	27(86.7)	27(93.2)	
Kanofsky 评分 n(%)			0.983
90	8(26.7)	10(34.5)	
80	13(43.3)	10(34.5)	
70	7(23.3)	6(20.7)	
60	2(6.7)	3(10.3)	
Child-Pugh 评分 n(%)			0.464
A	23(76.7)	21(72.4)	
B	7(23.3)	8(27.6)	
AFP($\leq 1\ 000$ / $> 1\ 000$ ng/ml)	17/13	18/11	0.423
AJCC 分期 n(%)			0.252
Stage II	11(36.7)	13(47.6)	
Stage III	19(63.3)	16(52.4)	
肿瘤反应 n(%)			
CR	2(6.7)	1(3.4)	
PR	16(53.3)	9(31.0)	
SD	7(23.3)	9(31.0)	
PD	5(16.7)	10(34.5)	
ORR	18(60.0)	10(34.4)	0.043

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 TACE 术采用 Seldingers 法经右股动脉穿刺插管以 4 F RH 导管超选择至肝动脉,行 DSA 造影确认导管进入肿瘤靶血管后给药;部分肝动脉起源于膈动脉、胃左动脉或肠系膜上动脉,需对以上动脉进行造影以确认肿瘤的供血来源;造影还需明确有无肝动静脉瘘,同时排除门脉主干癌栓。TACE 术中所用化疗药物:L-OHP 100~150 mg,吡柔比星 30 mg/m²,亚砷酸 15 mg,对无栓塞禁忌患者可行超液态碘化油 10~20 ml 联合吡柔比星 10~20 mg 乳化液栓塞(所有病例尽可能使用微导管以提高栓塞精确度),根据血供情况可考虑加用明胶海绵颗粒栓塞靶血管;每隔 30~40 d 1 疗程。

治疗组 2~3 疗程 TACE 术后行 IMRT。IMRT 使用定位治疗床架及体模固定患者,设体表标志后行薄层增强 CT 扫描定位,患者在平静呼吸状态下强化薄层(3 mm)无间隔连续扫描,保证整个肝脏及其上下各 30~40 mm 在扫描范围内,CT 成像后传输至 CMS-XIO 调强治疗计划系统(TPS),通过 TPS 勾画靶区及敏感器官轮廓,充分考虑到分次内及分次间误差等诸多因素后,设定内边界值与摆位边界值,输入靶区处方剂量及敏感器官的限量,以 CMS-XIO 经逆向运算优选治疗计划。分割剂量为:3 Gy/次,总剂量 45 Gy/15 次(5 次/周),经剂量体积直方图(DVH)对治疗计划进行评价,以 96%等剂量曲线覆盖计划靶体积(PTV)且 PTV 内部剂量差异 $\pm 3\%$ 为满意标准,治疗过程中常规给予保肝及支持治疗,每周检测血常规,肝功能。

1.2.2 随访 每月随访 1 次。门诊或住院随访内容包括血常规,粪便常规,生化系列,凝血时间,甲胎蛋白,CT 或 MRI(每 2 月 1 次),药物不良反应及 Karnofsky(KPS)评分。

1.2.3 疗效评价 从患者早期肿瘤反应率,疾病无进展生存时间,总生存时间 3 个方面进行疗效评价。肿瘤反应的评价手段采用增强 CT 或 MRI。评价标准采用了“存活肿瘤”的概念,即 2008 年美国肝脏病协会(AASLD)提出的 RECIST 修订标准^[5]。以“目标病灶动脉期的增强显影的变化情况作为判断肿瘤大小变化的标准”。分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)4 级,总有效率为 CR+PR;不良反应评价:参照 WHO 制定的常见不良反应分级标准进行评价;生存时间定义为:从入组后第 1 次介入治疗的当天至患者死亡或末次随访时间。遗漏值定义为截止到末次随访之日仍然存活的

患者。

1.3 统计学方法

本研究使用 Spass 15.0 软件处理。组间数据差异根据条件选择 χ^2 检验、秩和检验或 Log-rank 检验；单变量生存分析、生存曲线采用 Kaplan-Meier 法获得；所有统计分析过程均采用 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

59 例患者均可评价早期肿瘤反应及不良反应。肿瘤反应评价参照 AASLD 提出的 RECIST 修订标准,放疗结束 1 个月后评价疗效,治疗组,CR 6.7% (2/30),PR 53.3% (16/30),SD 23.3% (7/30),PD 23.8% (2/30); 对照组,CR 3.4% (1/30),PR 31.0% (9/30),SD 31.0% (9/30),PD 34.5% (10/30) (基线指标及早期肿瘤反应对比见表 1)。治疗组的总反应率(ORR)明显优于对照组(60.0%对 34.4%, $P=0.043$)。

不良反应有恶心、呕吐、腹痛、肝肾功能损害、发热、骨髓抑制等,治疗组出现 III 度白细胞抑制 4/30, 对照组出现 2/29, 均经 G-CSF 支持治疗后 3 d 内恢复。其中治疗组 2 例出现严重的肝功能损害,均经约 20 d 的护肝治疗后好转出院,未出现其他严重的不良反应,治疗组在放疗期间有出现乏力,经相应治疗后均能数天内恢复,不影响放疗进行。

随访截止 2013 年 6 月 28 日,两组 mPFS 分别为 260 d 和 195 d ($P=0.006$),差异有显著统计学意义。两组 mST 分别为 468 d 和 431 d (Logrank test, $P=0.195$),差异无统计学意义(图 1、2)。

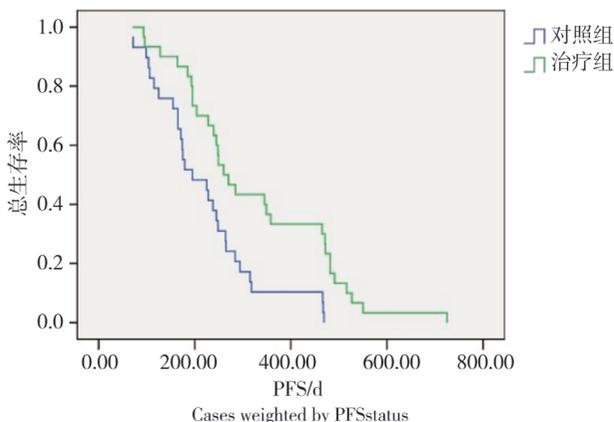


图 1 对照组和治疗组的 Kaplan-Meier 生存曲线(mPFS)

3 讨论

2008 年的一项原发性肝癌的报告中指出,原发性肝癌为发展中国家的高发肿瘤,我国的肝癌发病率远高于发达国家,发病率接近发达国家的 3 倍

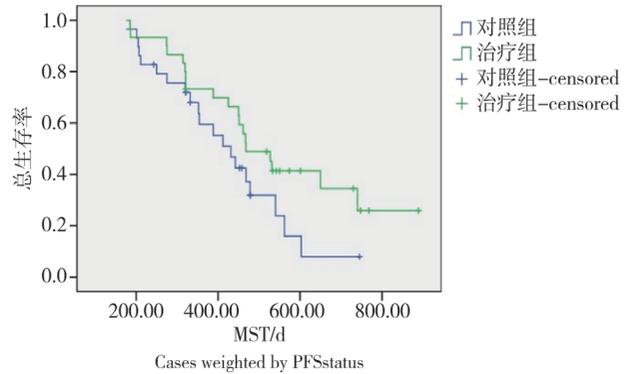


图 2 对照组和治疗组 Kaplan-Meier 生存曲线 (总生存曲线)

(29.9/100 000 比 10/100 000)^[6]。巨块型或结节型肝癌组织 90%以上由肝动脉供血,TACE 被作为不能切除中晚期肝癌的首选治疗方法,但是栓塞后肿瘤侧支循环形成及门静脉供血等因素,单纯TACE 治疗难以完全杀灭癌细胞,采取单一的治疗方法并不理想^[7]。何伟华等^[8]研究,86 例经皮肝穿刺注射热碘油联合 TACE 治疗肝癌有效率为 68%,高于单纯TACE 组的有效率 53%,提示联合治疗优于单一 TACE 治疗。赵松等^[9]meta 分析指出接受 TACE 联合射频消融治疗的患者与单独接受 TACE 的患者相比,联合治疗可以明显提高 1,2,3 年生存率,并明显降低肿瘤局部肿瘤复发率。射频消融术作为一种新的局部治疗方法应用于肝癌,其疗效显著,但由于器械的局限性,对周围器官的热传导作用及热沉效应,限制了射频消融的应用^[10]。

Zeng 等^[11]从放射生物学角度提出原发性肝癌对放射治疗的敏感性几乎接近鼻咽低分化鳞癌,60~70 Gy 放疗可以达到治愈剂量。然而 1989 年 Minsky 等^[12]发现:当全肝脏放射总剂量 > 35 Gy 时,放射性肝损伤明显增加。传统放疗由于正常肝组织放射耐受剂量的限制,难以达到肿瘤根治的目的。三维适形放疗的出现提高了局部照射剂量,刘学芬等^[13]探讨研究显示 TACE 联合三维适形放疗(CRT)治疗晚期肝癌,总有效率达 75.0%,1、2、3 年生存率分别为 58.8%、29.4%、19.1%,疗效明显优于单一 TACE 治疗组。李玉等^[14]应用 CRT 结合介入治疗不能手术的原发性肝癌,生存率较单纯实施 TACE 明显提高。

IMRT 属于精确放疗的范畴,该治疗能使靶区接受较高剂量的照射,对栓塞效果不理想肿瘤边缘实施进一步的治疗。文献报道该方法取得了较好的疗效,陈建江等^[15]研究显示 IMRT 联合 TACE 近期疗效明显优于单一实施 TACE 者,1、2、3 年生存率分

别为 69.6%、47.8%、30.4%。放疗中肝脏急性不良反应 1 级 3 例, 2 级 1 例。经积极护肝治疗后恢复正常, 没有发生 3 级肝脏急性不良反应。提示放疗联合调强放疗疗效提高, 不良反应可耐受。

TACE 与放射治疗均会对肝癌产生疗效, 但同时也会对肝脏造成损伤。本研究在选择药物方面, 仅选择经典的奥沙利铂和吡柔比星, 并且动脉灌注基础上加上三氧化二砷, 该药物具有抑制肿瘤新生血管形成的作用, 减少肿瘤侵袭与转移, 不良反应少, 特别是对肝功能的损害轻微^[16]。孟艳莉等^[17]研究指出三氧化二砷联合经肝动脉化疗栓塞治疗多结节型或弥漫型原发性肝癌可减少介入次数。在介入次数方面尽量选择可控制肝脏肿瘤的最少次数, 以提高介入治疗的疗效, 同时控制多次化疗栓塞造成的肝脏不良反应。

本研究为单中心随机前瞻性研究, 两组患者的性别、年龄、KPS 评分、Child-pugh 评分、AFP 值和患者的 AJCC 分期等基础资料之间无统计学意义 ($P > 0.05$)。59 例中晚期肝癌患者治疗组的早期肿瘤反应率明显优于对照组 (60.0% 比 34.4%, $P = 0.043$); 治疗组和对照组中位疾病无进展生存期 (PFS) 分别为 260 d 和 195 d, ($P = 0.006$), 中位生存时间 (MST) 分别为 468 d 和 431 d, 组间未见统计学差异 ($P = 0.195$)。治疗组出现 2 例比较严重的肝功能损害, 可能与病毒激活有关, 予提前使用抗病毒药物治疗后未再出现类似的情况, 可能与放疗可以激活乙肝病毒有关。研究认为调强放疗联合 TACE 治疗中晚期肝癌可增加肿瘤早期反应率, 延长肿瘤无疾病进展时间。值得进一步的多中心、随机、前瞻性的研究。

[参考文献]

- [1] 吕桂帅, 陈磊, 王红阳, 等. 我国肝癌研究的现状与前景[J]. 生命科学, 2015, 27: 237-247.
- [2] Krishnan S, Dawson LA, Seong J, et al. Radiotherapy for hepatocellular carcinoma: an overview[J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15: 1015-1024.
- [3] O'Meara WP. Advances in nasopharyngeal carcinoma[J]. Curr Opin Oncol, 2005, 17: 225-230.
- [4] 林承光, 李国文, 刘晓臻, 等. 鼻咽癌调强放射治疗摆位不确定度对危及器官计划体积影响的研究[J]. 癌症, 2008, 27: 327-330.
- [5] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[M]. Semin Liver Dis, 2010, 30: 52-60.
- [6] 王永川, 魏丽娟, 刘俊田, 等. 发达与发展中国家癌症发病率与死亡率的比较与分析[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39: 679-682.
- [7] Park HC, Seong J, Han KH, et al. Dose-response relationship in local radiotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54: 150-155.
- [8] 何伟华, 独建库, 邹洋, 等. TACE 联合瘤体注射热碘油治疗大肝癌[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 777-780.
- [9] 赵松, 陈学春, 龙清云, 等. 经肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗肝细胞癌疗效荟萃分析[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 908-913.
- [10] 陈敏华, 严昆, 戴莹, 等. 肝癌射频消融治疗计算方案的制定及应用研究[J]. 中华医学杂志, 2004, 84: 203-208.
- [11] Zeng ZC, Jiang GL, Wang GM, et al. DNA-PKcs subunits in radiosensitization by hyperthermia on hepatocellular carcinoma HepG2 cell line[J]. World J Gastroenterol, 2002, 8: 797-803.
- [12] Minsky BD, Leibel SA. The treatment of hepatic metastases from colorectal cancer with radiation therapy alone or combined with chemotherapy or misonidazole[J]. Cancer Treat Rev, 1989, 16: 213-219.
- [13] 刘学芬, 彭东, 李刚, 等. 吉西他滨和奥沙利铂栓塞化疗联合三维适形放疗治疗晚期原发性肝癌疗效观察[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 292-296.
- [14] 李玉, 闫英, 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: 30-32.
- [15] 陈建江, 丁阳. 调强适形放射治疗治疗肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌疗效观察[J]. 中国现代医药杂志, 2008, 12: 67-69.
- [16] 华海清. 砷霜制剂抗原原发性肝癌的文献与实验研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2002.
- [17] 孟艳莉, 黎海亮, 郭晨阳, 等. 三氧化二砷联合经肝动脉化疗栓塞治疗多结节型或弥漫型原发性肝癌的临床研究[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 680-683.

(收稿日期: 2016-12-20)

(本文编辑: 俞瑞纲)