

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.06.038

◇临床医学◇

肝动脉介入栓塞化疗联合陀螺刀放疗治疗 不能手术原发性肝癌 108 例的疗效分析

张为家¹, 苏小岩¹, 李爽¹, 曾海^{1,2}作者单位:¹长江大学附属第一医院肿瘤科, 湖北 荆州 434000;²武汉大学第二临床学院肿瘤放疗科, 湖北 武汉 430071

通信作者: 曾海, 男, 副主任医师, 研究方向为肿瘤放疗, E-mail: zenghai0716@163.com

摘要:目的 探讨肝动脉介入栓塞化疗(TACE)联合陀螺刀放疗治疗不能手术原发性肝癌的临床疗效和安全性。方法 2013年2月至2015年7月长江大学附属第一医院确诊的不能手术晚期原发性肝癌病人108例,采用随机数字表法分为单纯TACE组54例及TACE联合陀螺刀放疗组54例。观察两组近期疗效、无疾病进展生存时间(PFS)、总体生存时间(OS)、毒副反应及生存质量。结果 108例病人均按要求进行随访,两组近期疗效(61.11%比81.48%, $Z = -2.684$, $P = 0.007$)、中位PFS(4个月比8个月, $\chi^2 = 8.276$, $P = 0.015$)和OS(12.5个月比21.0个月, $\chi^2 = 12.572$, $P = 0.007$)比较,联合治疗组均优于TACE组,均差异有统计学意义。两组在胃肠道反应、骨髓抑制、发热、肝功能损伤等方面比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。经治疗3个月后,联合治疗组Karnofsky评分明显优于TACE组($t = 8.965$, $P = 0.014$)。结论 TACE联合陀螺刀放疗能提高不能手术原发性肝癌的近期疗效,延长病人的PFS和OS,毒副反应较少,可改善病人生存质量。

关键词:肝癌; 陀螺刀放疗; 经导管肝动脉化疗栓塞; 钴

Clinical research of transcatheter arterial chemoembolization combined with gyro knife radiotherapy in the treatment of 108 cases of inoperable primary hepatocellular carcinoma

ZHANG Weijia¹, SU Xiaoyan¹, LI Shuang¹, ZENG Hai^{1,2}

Author Affiliations: ¹Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Yangtze University, Jingzhou, Hubei 434000, China; ²Department of Radiation and Medical Oncology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with gyro knife in the treatment of unresectable primary hepatocellular carcinoma. **Methods** All 108 patients of unresectable primary hepatocellular carcinoma admitted to The First Affiliated Hospital of Yangtze University from February 2013 to July 2015 were randomly assigned into simple TACE therapy group (54 cases) and TACE combined with gyro knife radiotherapy group (54 cases). The short-term curative effects, progress free survival (PFS), overall survival (OS), toxicity and adverse reactions, and survival quality scores were observed in the two groups. **Results** All the 108 cases were followed up according to the requirements. The short-term efficacies (61.11% vs. 81.48%, $Z = -2.684$, $P = 0.007$), median PFS (4 months vs. 8 months, $\chi^2 = 8.276$, $P = 0.015$) and OS (12.5 months vs. 21.0 months, $\chi^2 = 12.572$, $P = 0.007$) in the combined treatment group were superior to the TACE group, and the differences were statistically significant. There were no significant differences in gastrointestinal reaction, myelosuppression, fever and hepatic insufficiency between the TACE group and the combined treatment group (all $P > 0.05$). After 3 months of treatment, the Karnofsky score of the patients in the combined treatment group was significantly better than that in the TACE group ($t = 8.965$, $P = 0.014$). **Conclusion** TACE combined with gyro knife radiotherapy can improve the short-term curative effect of inoperable primary hepatocellular carcinoma, prolong PFS and OS, and reduce toxic and side effects, which can improve the quality of life of patients.

Key words: Primary hepatocellular carcinoma; Gyro knife radiotherapy; Transcatheter arterial chemoembolization; Cobalt

原发性肝癌(primary hepatocellular carcinoma, PHC)是严重危害人类健康的临床常见恶性肿瘤之一。据统计,每年PHC发病率位居全世界恶性肿瘤

发病率的第6位,病死率的第3位^[1]。约80%的PHC病人确诊时已为中晚期,尚失手术治疗时机^[2]。无法手术的PHC病人全身化疗有效率低,中

位生存期仅为 3~9 个月^[3]。放疗和肝动脉介入栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)针对肝脏肿瘤病灶、全身副反应较轻,显著提高了肿瘤局部疗效及改善了病人生活质量,是目前临床上治疗中晚期 PHC 的重要措施^[4-5]。本研究对 54 例不能手术局部晚期原发性肝癌病人进行 TACE 联合陀螺刀放疗,并对临床疗效、毒副反应及病人生活质量进行了观察,以期为同行提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 2 月至 2015 年 7 月长江大学附属第一医院收治的不能手术 PHC 病人 108 例。纳入标准:①所有病人病理学或细胞学资料证实为原发性肝癌;②不适宜手术或拒绝手术,病人或近亲属签署了愿意放化疗知情同意书;③美国东部肿瘤合作组(ECOG)评分为 0~2 分;④无肝外器官转移;⑤一般情况较好,无严重器质性疾病,无明显骨髓抑制和肾功能损害;⑥Child-pugh 肝功能分级为 A、B 级。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。108 例病人采用随机数字表法分为 TACE 联合陀螺刀放疗组(简称联合治疗组)54 例,其中男 38 例,女 16 例;TACE 组 54 例,其中男 38 例,女 16 例。两组在性别、年龄、ECOG 评分、肝脏肿瘤数目、肿瘤最大直径、乙肝表面抗原阳性例数、甲胎蛋白(AFP)水平及 Child-pugh 分级等方面的比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 不能手术 PHC 病人 108 例 TACE 组和联合治疗组的临床资料比较

主要特征	TACE 组 (n=54)	联合治疗组 (n=54)	$t(\chi^2)$ 值	P 值
性别/例			(0.000)	1.000
男	38	38		
女	16	16		
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	54.2 $\pm$ 12.5	55.9 $\pm$ 14.8	0.861	0.748
ECOG 评分/例			(0.267)	0.606
0~1 分	46	44		
>1~2 分	8	10		
Child-pugh 肝功能/例			(0.070)	0.792
A 级	45	46		
B 级	9	8		
肝脏肿瘤数目/例			(0.185)	0.667
单发	40	38		
多发	14	16		
肿瘤最大直径/例			(0.532)	0.466
≤ 5 cm	12	9		
>5 cm	42	45		
乙肝表面抗原阳性/例	36	38	(0.172)	0.679
AFP/(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	715.0 $\pm$ 97.5	727.3 $\pm$ 95.6	1.496	0.448

1.2 治疗方法 TACE 治疗方法采取改良 seldinger 技术,行经皮股动脉穿刺置管,至肝固有动脉、肝左、右动脉进行数字减影血管造影(DSA),明确肿瘤靶血管后,采用超选技术至肿瘤的供血动脉,灌注化疗药物为奥沙利铂 100 mg/m²、5-氟尿嘧啶 650 mg/m²和表柔比星 30 mg/m²,随后使用 10~20 mL 的 40% 超液化碘化油行栓塞治疗,部分血供丰富肿瘤使用明胶海绵栓塞。间隔 4 周行下一次 TACE, TACE 组共治疗 2~4 次。联合治疗组行 1~2 次 TACE 治疗后间隔 2~4 周行陀螺刀放疗。陀螺刀放疗采用上海海吉亚集团伽玛星公司生产的陀螺旋转式钴 60 放射治疗系统,利用负压真空气垫把病人固定在治疗床上,病人于平静呼吸状态下行 CT 增强扫描,扫描范围从膈顶上 3~5 cm 至肝右叶下极约 3~5 cm。将 CT 定位图像传输至治疗计划系统,勾画出靶区 GTV 及危及器官。GTV 外放 5 mm 形成临床靶区 CTV。透视下测量平静呼吸时肝脏移动幅度。CTV 在头脚方向外放 10 mm,前后左右外放 5 mm,并依据解剖屏障适当修改,形成 PTV。危及器官受量:全肝受量 < 23 Gy、肝脏 V₃₀ < 28%^[1]、胃 V 1 mL < 25 Gy、十二指肠 V 1 mL < 25 Gy、1/3 体积肾受照射剂量 < 15 Gy^[6]等。用剂量体积直方图(DVH)、等剂量线综合评价优选治疗计划。放疗等效剂量 48~66 Gy,分次剂量为 3~6 Gy,50% 剂量曲线包绕靶区。照射次数 10~15 次。每周 5 次,2~3 周完成。

1.3 疗效与不良反应评价标准 近期疗效依据实体瘤 mRECIST 标准评价^[7]。肝脏毒副反应采用国立癌症研究所的常规毒性判定标准(NCI-CTC 2.0);上消化道不良反应采用北美放射肿瘤协作组急性上消化道反应评分标准。其余不良反应依据 WHO 化疗毒副作用分级标准评价。

1.4 随访 全部病人均顺利完成了治疗计划。电话随访、门诊复查为主要随访方法。放疗结束后 1 个月随访 1 次,随后每隔 2~3 个月进行随访,内容包括症状、体征、CT/MRI 或超声监测肿块大小变化、血清肝功能及肿瘤标志物 AFP。随访截止时间为 2017 年 8 月 30 日,随访率为 100%。

1.5 统计学方法 用 SPSS 10.0 统计软件进行数据统计分析。计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料比较采用 t 检验,生存分析采用 Kaplan-Meier 法计算。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效 两组完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD),进展(PD),总有效率(RR)等情

况见表2。联合治疗组RR显著高于TACE组,差异有统计学意义($Z = -2.684, P = 0.007$)。

表2 不能手术PHC病人108例TACE组和联合治疗组治疗后临床疗效比较/例(%)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	RR
TACE组	54	0(0.00)	33(61.11)	17(31.48)	4(7.41)	33(61.11)
联合治疗组	54	3(5.56)	41(75.93)	9(16.67)	1(1.85)	44(81.48)

2.2 无疾病进展生存期及1、2年生存率 两组中位无疾病进展生存时间(PFS)和总体生存时间(OS)比较均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。TACE组和联合治疗组1年生存率为51.85%和83.33%;2年生存率为27.78%和46.130%。两组生存率比较均差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3和图1。

表3 不能手术PHC病人108例TACE组和联合治疗组无疾病进展生存期及1、2年生存率比较

组别	例数	PFS/月	OS/月	1年生存率/例(%)	2年生存率/例(%)
TACE组	54	4.00	12.50	28(51.85)	15(27.78)
联合治疗组	54	8.00	21.00	45(83.33)	25(46.30)
χ^2 值		8.276	12.572	12.216	3.971
P值		0.015	0.007	0.000	0.036

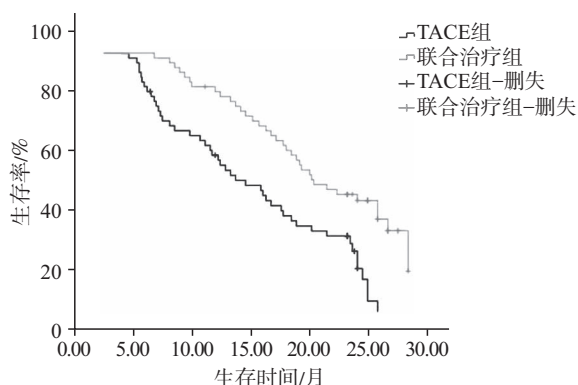


图1 两组不能手术PHC病人生存曲线比较

2.3 毒副反应 两组病人均未出现因急性毒副反应而中断治疗。TACE治疗常见不良反应为发热、恶心呕吐、血清转氨酶升高、骨髓抑制等。陀螺刀放疗主要毒副反应为食欲下降、恶心等消化道反应及以血清转氨酶/碱性磷酸酶/胆红素升高的放射性肝损伤(radiation-induced liver disease, RILD)。TACE组和联合治疗组不良反应比较均差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表4。随访中联合治疗组有1例发生放射性肝炎,通过对症治疗好转。

表4 不能手术PHC病人108例TACE组和联合治疗组治疗后不良反应比较/例

不良反应	TACE组 (n=54)				联合治疗组 (n=54)				Z值	P值
	I	II	III	IV	I	II	III	IV		
消化道反应	30	15	0	0	22	8	0	0	-0.609	0.542
发热	40	0	0	0	37	0	0	0	0.000	1.000
谷丙转氨酶	18	6	0	0	20	6	0	0	-0.157	0.875
碱性磷酸酶	12	2	0	0	15	1	0	0	-0.720	0.472
总胆红素	4	0	0	0	5	0	0	0	0.000	1.000
白细胞	25	15	5	0	18	9	0	0	-1.209	0.227
血小板	10	5	1	0	7	1	0	0	-1.273	0.203

注: I、II、III、IV代表不良反应的分级

2.4 生存质量 Karnofsky评分情况 两组治疗前生存质量Karnofsky评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗后Karnofsky评分较治疗前均有所降低,而TACE组下降更明显;治疗后3个月联合治疗组Karnofsky评分显著提高,并优于TACE组,差异有统计学意义($t = 8.965, P = 0.014$),见表5。

表5 不能手术PHC病人108例TACE组和联合治疗组生存质量Karnofsky评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	治疗后3个月
TACE组	54	67.54 ± 11.28	60.27 ± 11.83	70.08 ± 9.06
联合治疗组	54	66.94 ± 12.54	62.24 ± 10.09	79.98 ± 11.47
t值		1.418	2.316	8.965
P值		0.194	0.128	0.014

3 讨论

近年来,不能手术的中晚期PHC病人临床上主要采取以TACE为基础的综合治疗,力争最大程度地抑制肿瘤发展,提高病人的生存获益^[8-10]。然而TACE治疗PHC受到肿瘤不良血管条件的限制如血供不丰富、肿瘤侧枝血管的建立及反复灌注化疗所导致的动脉血管闭塞等,以及化疗药物原发性或继发性耐药,导致大量癌细胞残留及复发^[11-12]。随着临床研究的深入,放疗在不能手术PHC的综合治疗中越来越受到重视^[13]。TACE与放疗联合可以起互补作用,一方面放疗能抑制TACE治疗后残留的癌细胞,尤其对有门静脉供血的肿瘤,氧合较好的肿瘤细胞,放疗的疗效更佳;另一方面TACE灌注的化疗药物有放疗增敏的作用^[14]。近年来研究报道,TACE联合放疗治疗原发性肝癌可提高疗效,已成为一种新的综合治疗中晚期PHC的重要方法^[4]。

针对PHC的现代放疗技术发展迅速。陀螺刀

放疗因其照射靶区剂量高,而靶区周边剂量陡然下降的剂量学特点,实现了类似 Bragg 峰的剂量分布优势,使肿瘤接受高剂量照射的同时显著减少正常组织的受照剂量^[15]。而目前国内采用陀螺刀联合 TACE 治疗 PHC 的临床相关对照研究报道较少。本研究采用 TACE 联合陀螺刀放疗与单纯 TACE 治疗不能手术晚期 PHC 的临床相关性随机对照研究,对指导临床治疗提供一定的研究基础。本研究结果显示,联合治疗组较单纯 TACE 治疗组比较,在临床有效率、中位 PFS、中位 OS 生存时间及 1、2 年生存率方面,联合组均优于单纯 TACE 治疗,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而且没有增加胃肠道、骨髓抑制及肝脏毒副反应。值得一提的是,本研究中联合治疗组仅有 1 例发生放射性肝炎,可能与陀螺刀的靶区周围放疗剂量快速跌落,降低正常肝组织受量及放疗期间给予护肝药物治疗有关。Kim 等^[16]报道 TACE 联合放疗治疗局部晚期原发性肝癌 1、2 年生存率分别为 60.1% 和 47.2%,中位 OS 长达 17 个月。与本研究结果大致相符。然而,对陀螺刀放疗的照射剂量尚需进一步观察研究。

综上所述,TACE 联合陀螺刀放疗治疗原发性肝癌可有效提高疗效,延长病人的生存时间,提高生存率。具有较好的安全性并且不良反应少,是不能手术的原发性肝癌病人的一种安全、有效的治疗方式,值得临床进一步推广。

参考文献

- [1] LLOVET JM, ZUCMAN-ROSSI J, PIKARSKY E, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2:16018.
- [2] SHAYA FT, BREUNIG IM, SEAL B, et al. Comparative and cost effectiveness of treatment modalities for hepatocellular carcinoma in SEER-Medicare[J]. Pharmacoeconomics, 2014, 32(1):63-74.
- [3] SCORSETTI M, COMITO T, COZZI L, et al. The challenge of inoperable hepatocellular carcinoma (HCC): results of a single-institutional experience on stereotactic body radiation therapy (SBRT) [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2015, 141(7):1301-1309.
- [4] KATSANOS K, KITROU P, SPILIOPOULOS S, et al. Comparative effectiveness of different transarterial embolization therapies alone or in combination with local ablative or adjuvant systemic treatments for unresectable hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. PLoS One, 2017, 12(9):e0184597. DOI:10.1371/journal.pone.0184597.
- [5] 汪艳, 陈乐. 肝动脉化疗栓塞治疗乙型肝炎相关性肝癌的预后影响[J]. 安徽医药, 2016, 20(11):2163-2165.
- [6] SU TS, LIANG P, LU HZ, et al. Stereotactic body radiation therapy for small primary or recurrent hepatocellular carcinoma in 132 Chinese patients[J]. J Surg Oncol, 2016, 113(2):181-187.
- [7] KIM MN, KIM BK, HAN KH, et al. Evolution from WHO to EASL and mRECIST for hepatocellular carcinoma: considerations for tumor response assessment [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 9(3):335-348.
- [8] 廖学斌, 黄梦君, 贺长林, 等. 肝动脉灌注化疗及栓塞术中运用伊立替康与表阿霉素治疗不可切除肝癌的疗效分析[J]. 安徽医药, 2016, 20(5):972-975.
- [9] LI L, TIANJK, LIU P, et al. Transarterial chemoembolization combination therapy vs monotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis [J]. Tumori, 2016, 2016(3):301-310.
- [10] CHANG L, WANGYT, ZHANG JB, et al. The best strategy for HCC patients at each BCLC stage: a network meta-analysis of observational studies [J]. Oncotarget, 2017, 8(12):20418-20427.
- [11] DE BAERE T, ARAI Y, LENCIONI R, et al. Treatment of liver tumors with lipiodol TACE: technical recommendations from experts opinion [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2016, 39(3):334-343.
- [12] LENCIONI R, DE BAERE T, SOULEN MC, et al. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review of efficacy and safety data [J]. Hepatology, 2016, 64(1):106-116.
- [13] MENG MB, WANG HH, ZENG XL, et al. Stereotactic body radiation therapy: a novel treatment modality for inoperable hepatocellular carcinoma [J]. Drug Discov Ther, 2015, 9(5):372-379.
- [14] HUO YR, ESLICK GD. Transcatheterarterial chemoembolization plus radiotherapy compared with chemoembolization alone for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Oncol, 2015, 1(6):756-765.
- [15] 吴齐兵, 汪志, 闫冰, 等. 陀螺刀和容积调强治疗肺部小病灶的剂量学比较[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(7):1061-1065.
- [16] KIM SW, OH D, PARK HC, et al. Transcatheter arterial chemoembolization and radiation therapy for treatment-naïve patients with locally advanced hepatocellular carcinoma [J]. Radiat Oncol J, 2014, 32(1):14-22.

(收稿日期:2017-12-30, 修回日期:2018-03-11)