

- [15] 潘伟男,邓水秀,赖利平.血管紧张素受体生物学特征的研究概况[J].首都食品与医药,2015,22(14):22-23.
- [16] ZOU Y, AKAZAWA H, QIN Y, et al. Mechanical stress activates angiotensin II type 1 receptor without the involvement of angiotensin II[J]. Nature Cell Biology, 2004, 6(6): 499-506.
- [17] YADAV A, VALLABU S, ARORA S, et al. ANG II promotes autophagy in podocytes [J]. American Journal of Physiology - Cell Physiology, 2010, 299(2): C488-C496.
- [18] WANG HD, XU S, JOHNS DG, et al. Role of NADPH oxidase in the vascular hypertrophic and oxidative stress response to angiotensin II in mice[J]. Circ Res, 2001, 88(9): 947-953.
- [19] 陈福晖,刘达兴,容松.心肌缺血再灌注损伤发生机制的研究进展[J].安徽医药,2017,21(12):2145-2148.
- [22] KIMURA S, ZHANG GX, NISHIYAMA A, et al. Mitochondria-derived reactive oxygen species and vascular MAP kinases: comparison of angiotensin II and diazoxide [J]. Hypertension, 2005, 45(3): 438-444.
- [21] LEVINE B, KROEMER G. Autophagy in the pathogenesis of disease[J]. Cell, 2008, 132(1): 27-42.
- [22] ARMSTRONG ZB, BOUGHNER DR, DRANGOVA M, et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker inhibits arterial calcification in a pre-clinical model[J]. Cardiovasc Res, 2011, 90(1): 165-170.
- [23] SUEN RS, RAMPERSAD SN, STEWART DJ, et al. Differential roles of endothelin-1 in angiotensin II-induced atherosclerosis and aortic aneurysms in apolipoprotein E-null mice [J]. Am J Pathol, 2011, 179(3): 1549-1559.
- [24] DOUGHAN AK, HARRISON DG, DIKALOV SI. Molecular mechanisms of angiotensin II-mediated mitochondrial dysfunction: linking mitochondrial oxidative damage and vascular endothelial dysfunction[J]. Circ Res, 2008, 102(4): 488-496.
- [25] 韩璐,宋舜尧,王梦楠,等.替米沙坦联合复方丹参滴丸对原发性老年2级高血压患者血压及血管内皮功能的影响[J].安徽医药,2018,22(2):352-355.

(收稿日期:2018-11-05,修回日期:2019-04-07)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2020.05.026

◇临床医学◇

调强放疗联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的有效性研究

任孟先,钱立庭,刘艳,张伟,江后洲,赵友飞,孟海珍,周飞

作者单位:太和县人民医院放疗科,安徽 太和 236600

摘要:目的 探讨调强放疗(IMRT)联合肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗中晚期原发性肝癌的有效性与安全性。方法 回顾性分析太和县人民医院2008年9月至2015年9月收治的中晚期原发性肝癌病人70例,分为联合组36例与单纯组34例,联合组采用IMRT联合TACE治疗,单纯组采用TACE治疗,比较两组病人近期有效率,6个月、1年、2年生存率及不良反应发生率。结果 联合组总有效率(CR+PR)为66.7%,显著优于单纯组总有效率(CR+PR)41.2%,差异有统计学意义($Z = -2.367, P = 0.018$)。两组6个月、1年、2年生存率分别为100%、91.7%、72.2%和88.2%、64.7%、35.3%,中位OS分别为28个月(95%CI: 24.7~31.3)和20个月(95%CI: 12.9~27.1),生存曲线分布差异有统计学意义($\chi^2 = 3.988, P = 0.046$)。两组一般不良反应差异无统计学意义,联合组有3例出现不典型RILD,经保守治疗好转。结论 中晚期原发性肝癌病人采用IMRT联合TACE治疗能有效改善病人预后,延长病人生存时间,不明显增加不良反应发生率。

关键词:癌,肝细胞; 放射疗法,调强适形; 化学栓塞,治疗性; 肝动脉; 奥沙利铂

Efficacy and safety of intensity modulated radiotherapy combined with TACE in the treatment of primary liver cancer

REN Mengxian, QIAN Liting, LIU Yan, ZHANG Wei, JIANG Houzhou, ZHAO Youfei,

MENG Haizhen, ZHOU Fei

Author Affiliation: Department of Radiotherapy, The People's Hospital of Taihe, Taihe, Anhui 236600, China

Abstract: Objective This study was designed to evaluate the efficacy and safety of intensity modulated radiotherapy (IMRT) combined with transarterial chemoembolization (TACE) in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. **Methods** 70 patients who were with advanced primary liver cancer and treated in The People's Hospital of Taihe from September 2008 to September 2015 were randomly divided into two groups, the combined group (36 cases) and the control group (34 cases). The combined group was treated with IMRT combined with TACE, and the control group was treated with TACE alone. The short-term effective rate, 6 months, 1-year, 2-year survival rate and adverse reaction rate were compared between the two groups. **Results** The total effective

rate of the combined group was 66.7%, which was significantly better than that of the control group (41.2%). The difference was statistically significant ($Z = -2.367, P = 0.018$). The 6-month, 1-year and 2-year survival rates of the two groups were 100%, 91.7%, 72.2% and 88.2%, 64.7%, 35.3%, respectively. The median OS were 28 months (95%CI: 24.7~31.3) and 20 months (95%CI: 12.9~27.1), respectively. There was a significant difference in the distribution of the survival curve between the two groups ($\chi^2 = 3.988, P = 0.046$). There was no difference in general adverse reactions between the two groups. There were 3 cases of atypical RILD in the combined group, which were improved by conservative treatment. **Conclusion** IMRT combined with TACE can effectively improve the prognosis of patients with advanced primary liver cancer, prolong the survival time and not increase the incidence of adverse reactions.

Key words: Carcinoma, hepatocellular; Radiotherapy, intensity-modulated; Chemoembolization, therapeutic; Hepatic artery; Oxaliplatin

肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,占肿瘤相关死亡病因的第2位。每年约有32万人死于肝癌^[1]。手术切除与肝移植是肝癌治疗的首选治疗方式,但许多中晚期病人就诊时已丧失手术时机,对无法手术的中晚期肝癌常采用肝动脉栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)治疗,疗效明显优于姑息治疗^[2]。由于双重血供、多侧支循环或再通等原因导致肿瘤不完全坏死,单纯采用TACE治疗仍不能使病人最大受益。随着放疗技术的发展,调强放疗(Intensity-modulated radiotherapy, IMRT)在中晚期肝癌中的应用价值受到重视,但关于IMRT联合TACE治疗中晚期肝癌的研究仍然较少。本研究主要探讨IMRT联合TACE治疗原发性肝癌的有效性与安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析太和县人民医院2008年9月至2015年9月收治的中晚期原发性肝癌病人70例,分为联合组36例与单纯组34例,联合组采用IMRT联合TACE治疗,单纯组采用TACE治疗。入组条件:所有病人经病理诊断为原发性肝细胞癌;年龄>18岁;无法手术切除;肿瘤范围局限;门静脉主干未完全阻塞,或虽完全阻塞但肝动脉与门静脉间代偿性侧支血管形成;肝功能Child-Pugh分级为A或B, ECOG评分0~2分; KPS评分≥70分;签署知情同意书。排除严重的肝功能障碍(Child-Pugh分级为C级);凝血功能严重减退且无法纠正;肿瘤远处转移,外周血白细胞 $<3.0 \times 10^9/L$,血小板 $<50 \times 10^9/L$ 。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。两组病人的年龄、性别、肿瘤直径、肝功能分级等方面差异无统计学意义。见表1。

1.2 治疗方法

1.2.1 TACE 治疗方法 采用Seldinger技术,经股动脉穿刺行肝固有动脉或其分支介入化治疗,药物为质量分数40%超液态碘化油(烟台鲁银药业有限公司,生产批号1002181)10~30 mL,奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司,生产批号100228)100 mg,阿霉素(北京协和药厂,生产批号1104503)30~50 mg,雷替曲塞(南京正大天晴制药有限公司,生产批号11070615)2~4 mg, PVA颗粒或明胶海绵颗粒用于栓塞血管,依据肿瘤大小及碘油分布情况调整注入药量,每月1次,连续治疗2次后行IMRT治疗。

1.2.2 IMRT 治疗方法 病人仰卧于立体定位体架上,负压真空垫腹部加压装置固定,CT双期扫描,层厚1 mm,层距3 mm,采用Monaco公司三维治疗计划系统设计治疗计划,同时磁共振增强扫描图像融合,以影像学检查可见肿瘤灶勾画大体肿瘤体积(GTV),临床靶体积(CTV)为在GTV基础上外扩0.5~1.0 cm,靶体积(PTV)为在CTV基础上向上下扩1.0~1.5 cm,向左右扩1.0 cm。95%等剂量面覆盖全部PTV,6MV-X射线等中心照射,控制重要器官(如肝脏、脊髓、胃、肾脏等)放射受量在可耐受范围内,时间剂量分割方式采用2 Gy/次,1次/天,5次/周,PTV<肝脏体积30%者总剂量60 Gy/30次,PTV≥肝脏体积30%者总剂量为50~54 Gy/27次,对肝功能分级为Child-Pugh A的病人,正常肝脏的耐受剂量:全肝平均剂量(MDTNL)(总肝脏体积减去PTV)≤23 Gy,并且正常肝脏的剂量体积直方图(DVH)的要求是:V5<86%、V10<68%、V15<59%、V20<49%、V25<35%、V30<28%、V35<25%、V40<20%;右

表1 原发性肝癌70例调强放疗联合肝动脉化疗栓塞术联合组与肝动脉化疗栓塞术单纯组一般资料比较

组别	例数	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别/例		肿瘤直径/例			肿瘤类型/例		Child-Pugh分级/例	
			男	女	< 5 cm	5~10 cm	> 10 cm	结节型	巨块型	A级	B级
联合组	36	54.3±7.4	31	5	12	13	11	6	30	27	9
单纯组	34	52.7±4.8	32	2	10	10	14	7	27	24	10
$\chi^2(t)$ 值		(1.079)	0.515		0.877			0.178		0.172	
P值		0.285	0.473		0.645			0.673		0.678	

侧肾脏 V22.5 < 33%, 左侧肾脏 V15 < 33%。

纳入分析病人均进行 HBV 病毒复制检测, 对于病毒增殖活跃同期予以抗病毒治疗。治疗过程中定期监测血常规、肝肾功能、AFP, 同时给予保肝及对症支持治疗。

1.3 随访 TACE 术后或放疗结束后第 1 个月复查, 以后每 3 个月复查一次肝脏 CT/MRI、血常规、肝肾功能、AFP 等。随访时间为 2 年或病人死亡为止。

1.4 评价指标

1.4.1 近期疗效评价 根据 mRECIST 标准评价, 完全缓解 (CR): 所有目标均未显示动脉期强化; 部分缓解 (PR): 存活目标病灶 (有动脉期强化) 的直径总和减少 30% 或以上; 疾病稳定 (SD): 缩小未达 PR 或增加未达 PD; 疾病进展 (PD): 目标病灶 (动脉期增强显影) 的直径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。(CR+PR) 为治疗有效。

1.4.2 远期疗效评价 从首次 TACE 治疗时间开始至随访结束评价 6 个月、1 年、2 年总生存率 (overall survival, OS)。

1.4.3 安全性评价 采用通用不良事件术语标准 (common terminology criteria adverse events, CTCAE) 4.0 版评价两组病人的一般不良反应, 包括恶心、呕吐、腹痛、白细胞减少、血小板减少、肝功能异常等。采用 1992 年 Lawrence 的放射性肝病 (radiation-induced liver disease, RILD) 诊断标准: 已接受过肝脏高剂量的放疗, 在放疗结束后 1~4 个月发生肝脏病变, 包括经典型 RILD 和非经典型 RILD: (1) 典型 RILD: 碱性磷酸酶 (AKP) 升高 > 2 倍, 无黄疸, 排除肿瘤进展导致腹水、肝肿大; (2) 非典型 RILD: 转氨酶超过正常最高值或治疗前水平的 5 倍。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件分析。计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 近期疗效评价及等级变量比较采用 Wilcoxon 秩和检验, Cox 回归分析病人生存情况的影响因素, 绘制生存曲线对比两组远期生存情况 (log-rank 法)。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组近期疗效比较 治疗结束 1 个月后复查, 联合组总有效率 (CR+PR) 为 66.7%, 显著优于单纯组总有效率 (CR+PR) 41.2%, 差异有统计学意义 ($Z = -2.367, P = 0.018$), 见表 2。

2.2 生存情况及影响因素 联合组与单纯组 6 个月、1 年、2 年生存率分别为 100%、91.7%、72.2% 和 88.2%、64.7%、35.3%, 中位生存时间分别为 28 个月 (95%CI: 24.7~31.3) 和 20 个月 (95%CI: 12.9~27.1),

表 2 原发性肝癌 70 例调强放疗联合肝动脉化疗栓塞术联合组与肝动脉化疗栓塞术单纯组近期疗效比较/例 (%)

组别	例数	CR	PR	SD	PD
联合组	36	8(22.2)	16(44.4)	7(19.4)	5(13.9)
单纯组	34	2(5.9)	12(35.3)	11(32.4)	9(26.5)

注: CR 为完全缓解, PR 为部分缓解, SD 为疾病稳定, PD 为疾病进展

Cox 回归模型显示影响病人生存时间的主要因素有 Child-Pugh 分级、肿瘤直径和治疗方式 (表 3)。两组病人生存曲线分布差异有统计学意义 (log-rank $\chi^2 = 3.988, P = 0.046$)。见图 1。

表 3 影响肝癌病人生存时间的主要因素

因素	β 值	SE值	Wald值	P值	HR值	HR 95%CI	
						下限	上限
Child-Pugh 分级	1.680	0.382	19.385	< 0.001	5.367	2.540	11.341
肿瘤直径	0.639	0.132	23.418	< 0.001	1.894	1.462	2.453
治疗方式	0.040	0.012	10.807	0.001	1.041	1.016	1.067

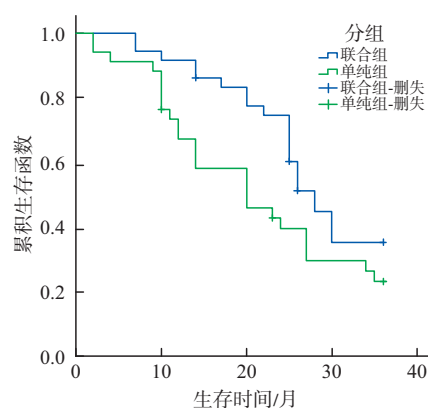


图 1 联合组与单纯组生存曲线对比

2.3 不良反应 联合组有 3 例病人出现放射性肝病 (radiation-induced liver disease, RILD), 发生率为 4.3%, 分别发生在放疗结束后 4 周、6 周和 7 周。病人表现为肝脏增大, 腹水, 转氨酶升高等, 给予保肝、营养支持等治疗逐渐转为正常。

两组病人的一般不良反应包括恶心、呕吐、腹痛、白细胞减少、血小板减少、肝功能异常等, 差异无统计学意义。见表 4。

表 4 原发性肝癌 70 例调强放疗联合肝动脉化疗栓塞术联合组与肝动脉化疗栓塞术单纯组不良反应比较/例

不良反应	联合组				单纯组				Z值	P值
	1级	2级	3级	4级	1级	2级	3级	4级		
恶心	3	1	0	0	2	1	0	0	0.305	0.760
呕吐	2	1	0	0	2	1	0	0	0.073	0.942
腹痛	3	3	1	0	4	2	1	0	0.115	0.909
白细胞减少	11	6	4	0	8	10	3	0	0.513	0.608
血小板减少	9	5	2	0	8	6	2	0	0.298	0.766
肝功能异常	15	11	7	0	14	9	6	0	0.632	0.527

3 讨论

TACE 目前已成为许多无法手术的肝癌病人首选治疗方案,但是有效率与生存率报道仍然较低。有 Meta 分析显示 TACE 的平均有效率仅为 35% (16%~61%)^[3]。即使是最具 TACE 适应证的包膜肿瘤,其坏死亡率也小于 44%。肿瘤周边的血供主要来自门静脉,TACE 术后部分肿瘤细胞仍然能够存活,导致肿瘤复发、转移。临床逐渐开始探索 TACE 术联合化疗或放疗等治疗方式,但联合化疗的疗效不能令人满意,袁孝兵等^[4]采用沙利度胺联合 TACE 治疗中晚期肝癌,结果表明联合治疗不能延长病人 OS 和 PFS。

随着放疗技术的发展,特别是适形调强放疗的出现,及基础研究对既往认为肝癌为放射不敏感肿瘤的彻底革命性的认识,TACE 联合放疗在肝癌的治疗中取得了一定治疗进展。Huo 等^[5]研究显示,TACE 联合放疗能显著延长病人 1 年生存率($OR = 1.36, 95\%CI = 1.19 \sim 1.54$),并且有更多的病人获得 CR ($OR = 2.73, 95\%CI = 1.95 \sim 3.81$)。Zhang 等^[6]回顾性分析了 54 例行 IMRT 联合 TACE 的病例,中位放射剂量 50 Gy (1.8~2.0 Gy/次),总反应率为 64.8%,3 个月 CR 为 20.4%,中位总生存期为 20.2 个月 ($95\%CI = 8.6 \sim 31.9$)。1 年、2 年、3 年总生存率分别为 84.6%、49.7% 和 36.7%。赵美红等^[7]前瞻性对照研究表明,TACE 联合 3D-CRT 总反应率为 70%,1 年、2 年、3 年生存率分别为 82%、63% 和 43%。这些研究均提示 TACE 联合放疗在治疗不能手术切除的肝癌方面显著改善病人生存,提高生活质量。本研究亦表明,联合治疗组的病人总有效率为 66.7%,6 个月、1 年、2 年生存率分别为 100%、91.7% 和 72.2%,中位生存时间为 28 个月,显著高于单纯组,疗效满意。本研究中有 22 例 (31.4%) 病人肿瘤直径 < 5 cm,或许是总有效率较好的原因之一。

两组的一般不良反应对比表明联合治疗不增加明显毒副作用,不良反应分级多在 1~3 级,经对症治疗后好转,无 4 级不良反应,无因不良反应致死病例。与单纯 TACE 治疗相比,联合治疗需要考虑放疗的安全性。RILD (radiation induced liver disease) 是联合治疗面临的最严重的并发症,发生率约为 10%,目前尚无有效的治疗措施,因此在治疗前应对病人进行适当评估,如进行 Child-Pugh 分级,吡哆青绿清除试验等^[8]。Kong 等^[9]报道了 1 例 RILD,该病人于放疗后 2.1 个月死亡,需要指出的是该病人同时出现了放射诱导性 HBV 再激活,无疑为治疗增加了难度。本研究共有 3 例 (4.3%) 病人出现了不典型

RILD,主要表现为转氨酶升高,经保守治疗后未进一步恶化,无 RILD 死亡病例。IMRT 与传统 3D-CRT 相比,放射靶点覆盖更加精确,对正常肝脏和其他正常脏器的照射剂量更低,大大降低了 RILD 发生的风险^[10]。对于 RILD 重点在于预防,尤其放疗前肝功能评估、放疗计划评估、放疗中定期复查肝功能,及时干预。

我们认为,IMRT 联合 TACE 治疗应注意以下几个方面:(1)术前准确 Child-Pugh 分级,明确肝功能储备。(2)超选择节段性栓塞。(3)栓塞剂量的个体化。(4)靶区勾画时尽可能保护危及器官组织。

总之,对于失去手术机会的部分肝癌,IMRT 联合 TACE 能显著提高疗效,改善病人远期预后,且不明显增加不良反应发生率。值得临床进一步探究。

参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, ZENG H, et al. Annual report on status of cancer in China, 2011 [J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27(1): 2-12.
- [2] FAKO V, WANG XW. The status of transarterial chemoembolization treatment in the era of precision oncology [J]. Hepat Oncol, 2017, 4(2): 55-63.
- [3] LLOVET JM, BRUIX J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival [J]. Hepatology, 2003, 37(2): 429-442.
- [4] 袁孝兵, 胡兴龙, 孙祥, 等. 沙利度胺联合肝动脉栓塞化疗治疗中晚期肝癌临床分析 [J]. 安徽医学, 2009, 30(11): 1270-1272.
- [5] HUO YR, ESLICK GD. Transcatheter arterial chemoembolization plus radiotherapy compared with chemoembolization alone for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Oncol, 2015, 1(6): 756-765.
- [6] ZHANG T, ZHAO YT, WANG Z, et al. Efficacy and Safety of Intensity-Modulated Radiotherapy Following Transarterial Chemoembolization in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(21): e3789. DOI: 10.1097/MD.0000000000003789.
- [7] 赵美红, 郎丰平, 江启安, 等. 三维适形放疗联合肝动脉碘油化疗药物栓塞治疗原发性肝癌疗效分析 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2006, 15(1): 39-41.
- [8] BENSON R, MADAN R, KILAMBI R, et al. Radiation induced liver disease: A clinical update [J]. Journal of the Egyptian National Cancer Institute, 2016, 28(1): 7-11.
- [9] KONG M, HONG SE, CHOI WS, et al. Treatment outcomes of helical intensity-modulated radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. Gut Liver, 2013, 7(3): 343-351.
- [10] ECCLES CL, BISSONNETTE JP, CRAIG T, et al. Treatment planning study to determine potential benefit of intensity-modulated radiotherapy versus conformal radiotherapy for unresectable hepatic malignancies [J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2008, 72(2): 582-588.

(收稿日期: 2018-12-22, 修回日期: 2019-02-23)