

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.07.029

◇ 临床医学 ◇

## 肝脏广泛转移癌调强放疗 10 例近期疗效观察

宋耕, 杨震

作者单位: 安徽医科大学第二附属医院肿瘤中心, 安徽 合肥 230601

**摘要:**目的 观察肝脏广泛转移癌调强放疗的近期疗效和不良反应。方法 收集2016年1月至2018年2月于安徽医科大学第二附属医院接受调强放疗的10例肝脏广泛转移癌病人,放疗剂量22~50 Gy,单次分割剂量1.8~2.0 Gy,评价疗效及副反应。结果 7例腹痛症状缓解。7例可进行疗效评价:部分缓解2例,疾病稳定5例,中位无进展生存期为3个月(2~18个月)。副反应多为轻中度的中性粒细胞减少、肝功能损害和消化道反应,只有1例因肝性脑病而停止放疗。结论 调强放疗治疗肝脏广泛性转移癌安全有效。

**关键词:**肝肿瘤/放射疗法; 肿瘤转移; 放射疗法,调强适形

## The short-term efficacy of intensity modulated radiation therapy in 10 patients with diffuse liver metastases

SONG Geng, YANG Zhen

Author Affiliation: Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China

**Abstract: Objective** To evaluate the short-term efficacy and toxic effects of intensity modulated radiation therapy (IMRT) for patients with diffuse liver metastases. **Methods** From January 2016 to February 2018, 10 patients with diffuse liver metastases admitted to The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University were treated with IMRT. The dose ranged from 22 Gy to 50 Gy and the doses per fraction was 1.8~2 Gy. The efficacy and adverse effects were accessed. **Results** The abdominal pain relieved by radiotherapy in 7 patients. Among 7 evaluable patients, there were 2 cases of partial response, 5 cases of stable disease. The median progress free survival was 3 months (ranged 2~18 months). The radiotherapy related toxicities were mild to moderate neutropenia, hepatic dysfunction and response of digestive tract. Only one patient discontinued therapy due to hepatic encephalopathy. **Conclusion** IMRT was effective and safe in managing diffuse liver metastases.

**Key words:** Liver neoplasms/radiotherapy; Neoplasm metastasis; Radiotherapy, intensity-modulated

肝脏由于血供丰富,是恶性肿瘤最常见的转移部位之一。放疗作为恶性肿瘤的重要治疗手段,目前在肝脏肿瘤里的应用多集中在小肝癌的根治性放疗、新辅助放疗降期后提高肝癌的手术切除率、联合经导管动脉化疗栓塞(TACE)治疗无法切除的局限性肝癌、针对肝癌发生的骨转移灶放疗减轻症状以及在肝内转移灶数目有限的前提下进行的姑息放疗<sup>[1-3]</sup>,但在肝脏出现广泛转移的情况下,对其进行放疗的研究较少。本研究就安徽医科大学第二附属医院采用调强放疗(Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT)治疗10例肝脏广泛转移癌的疗效进行分析。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集安徽医科大学第二附属医院2016年1月至2018年2月收治的10例肝内广泛转

移癌病人,其中男性7例,女性3例,卡氏评分(Karnofsky Performance Status, KPS)50~90分。年龄范围30~78岁,中位年龄52岁。直肠腺癌1例,食管小细胞癌1例,肝转移后均化疗4周期无效;肝癌8例,3例曾接受TACE治疗,5例合并有门静脉癌栓,4例合并有少量腹水。放疗前8例有腹痛症状,采用数字评分法(Numerical Rating Scale, NRS)评估, NRS 3~7分。病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

入选标准:①原发肿瘤有组织病理或细胞病理证实,如原发灶为肝癌,符合我国原发性肝癌临床诊断标准也可入组<sup>[4]</sup>;②肝内广泛转移不适合手术、射频、TACE等局部治疗;③肝转移后化疗失败;如为原发性肝癌,病人不能接受新靶点药物治疗或治疗失败;④肝功能Child-Pugh A级或B级;⑤无腹腔

放疗病史。

**1.2 方法** 病人体膜固定,模拟机下观察病人平静呼吸状态膈肌运动幅度约8~10 mm,螺旋CT定位,扫描层厚5 mm,扫描时嘱病人平静呼吸。受条件限制未能采用呼吸门控装置。根据增强CT来勾画大体肿瘤体积(Gross Tumor Volume, GTV),包括门静脉癌栓;因为治疗目的主要是控制症状、延缓肿瘤进展,故针对亚临床灶的照射意义不大,未设计临床靶体积(Clinical Target Volume, CTV);在GTV基础上外放10 mm为计划靶体积(Planning Target Volume, PTV)。制定放疗计划后采用6 mV X线治疗,一般设5个照射野,90%等剂量曲线涵盖PTV。放疗期间每周进行一次位置验证。

根据实体瘤疗效评价标准(RECIST)来评估疗效<sup>[5]</sup>。采用CTCAE 4.0标准来评价放疗不良反应。

## 2 结果

放疗剂量38~50 Gy,单次分割剂量1.8~2.0 Gy。见表1。

表1 肝内广泛转移癌10例放疗剂量和疗效情况

编号	剂量	V <sub>30</sub> (不含PTV)/ %	V <sub>30</sub> (含PTV)/ %	平均剂量 (不含PTV)/ Gy	平均剂量 (含PTV)/ Gy	疗效 评价
1	50 Gy/25f	39	63	27	37	SD
2	45 Gy/25f	28	64	24	36	失访
3	45 Gy/25f	27	51	20	31	PR
4	45 Gy/25f	26	79	20	40	失访
5	45 Gy/25f	40	65	25	34	SD
6	22 Gy/11f	18	73	19	34	未完成
7	50 Gy/25f	28	70	23	41	SD
8	45 Gy/25f	19	65	19	35	PR
9	38 Gy/19f	21	57	22	30	SD
10	40 Gy/20f	50	69	25	31	SD

注:V<sub>30</sub>为受照射剂量大于30Gy的肝脏体积占全肝体积的比例,PTV为计划靶体积,SD为疾病稳定,PR为部分缓解

10例病人中除1人因肝性脑病而提前终止放疗外(计划照射40 Gy/20f,实际完成22 Gy),其余9人均完成治疗。8例有腹痛的病人中,除上述1人未完成治疗外,另7人的症状在治疗结束时均有不同程度的缓解,NRS降至1~4分。2例失访,另7人根据RECIST标准评价疗效为PR 2例,SD 5例。中位无进展生存期为3个月(2~18个月),无进展生存期最长的病人原发灶为直肠腺癌,最短者为1例食管小细胞癌及1例肝癌。

不良反应方面:2例出现中性粒细胞减少(分别为1级和2级),6例出现转氨酶升高(2例1级,4例2级),1例腹水增多,2例出现1级的反酸和恶心,1例出现肝性脑病。除肝性脑病外,其余不良反应经对

症治疗后均恢复。

## 3 讨论

肝脏是放射敏感性仅次于骨髓、淋巴组织和肾的器官,以往由于对放射性肝损伤的顾虑,肝脏放疗在临床上受限,目前随着先进放疗技术的应用,如适形放疗、IMRT、伽马刀、赛博刀、陀螺刀、图像引导放疗,肝脏肿瘤的放疗也开始广泛开展<sup>[6]</sup>。消化道肿瘤、肺癌、乳腺癌和肝癌都易发生肝脏转移,一般以姑息性化疗为主,但效果有限;仅少数结直肠癌或胃癌病人可考虑手术切除转移灶;部分经选择的病人,如转移灶局限、大小数目有限(通常数目≤3个、最大直径≤6 cm),可考虑放疗<sup>[7]</sup>。然而病人如病情进展至肝脏广泛转移,多有腹胀、腹痛、黄疸等症状,常规内科处理效果有限,此时仍可选择放疗以减轻病人痛苦,或可延长生存时间<sup>[8]</sup>。本研究中,病人的疼痛症状在放疗后基本都有缓解,2例病人PR,5例病人SD,达到了预期的治疗目的。

文献报道<sup>[9-12]</sup>的肝脏肿瘤急性放疗副反应包括纳差、恶心、呕吐、上消化道出血、肝功能损害,后期放疗副反应主要是放射诱发的肝病(RILD),一般发生在放疗结束2周之后,迟者也可在半年后出现。肝功能损害与RILD的发生率及严重程度与肝脏放疗剂量关系密切。目前关于肝转移癌的放射经验多借鉴于国内对原发性肝癌的研究,对于Child-Pugh A级的病人进行常规分割放疗,扣除PTV之后的正常肝脏体积受照射剂量不应超过23 Gy, V<sub>30</sub> < 28%、V<sub>40</sub> < 20%<sup>[13]</sup>。国外的研究显示:全肝常规分割放疗,当照射剂量分别为30~35 Gy以及40~50 Gy时,RILD的发生率分别为5%和50%;部分肝脏照射时,当肝脏平均剂量分别为31 Gy和43 Gy时,RILD的发生率分别为5%和50%<sup>[14-15]</sup>。本组病例里,在随访超过半年的病人中未观察到RILD的发生,但毕竟肝内病灶广泛、残余正常肝组织体积小,样本量亦小,尚不足以说明此照射剂量及分割方式治疗肝广泛转移癌的远期安全性。然而对于肝脏广泛转移病人放疗,多数情况下即相当于或接近全肝照射,肝脏的受量可能难以满足上述限制条件,但该部分病人病期晚、预期生存时间一般均以月计算,放疗的目的是为了控制症状,在副反应的处理上,也应以控制急性期毒性反应为主,而不应过分受制于后期放疗副反应。基于此方面考虑,我们在病人入组上对其KPS及肝功能Child-Pugh分级也没有过严要求,非全身衰竭、而是因肝脏病灶引起的腹胀痛使得KPS≤60分以及Child-Pugh B级的病人也可放疗。本研究中急性期反应多为轻中度的骨髓

抑制、消化道反应及肝功能损害,经对症处理后基本好转。仅1人因肝性脑病而停止治疗,其在治疗前即处于肝硬化失代偿期,该类病人放疗的急性期风险较高。另外本研究中有5例有门静脉癌栓,相比于其他病人,其发生急性期肝功能损害的程度并无加重,但门静脉癌栓是否会影响正常肝脏组织血供而使得肝脏代偿功能下降、增加后期RILD的发生风险尚需进一步研究。

肝硬化、门脉高压的病人常合并有门脉高压性胃病,肝脏照射时会增加胃黏膜损伤的风险。有研究显示,123例接受放疗后,52例(42.3%)经胃镜证实有胃或十二指肠溃疡,13例(10.6%)出现放疗相关出血,有肝硬化的病人更易发生胃肠道放疗并发症<sup>[16]</sup>。本研究中无消化道出血,可能与门脉高压的程度有关,但未行胃镜检查,无法确定胃或十二指肠糜烂、溃疡的发生率。在肝脏肿瘤的放疗中,关于立体定向放射治疗的研究较多<sup>[2]</sup>,一方面是大分割照射可提高疗效,另一方面是认为立体定向放射治疗可降低胃肠道副反应,但本研究显示常规分割照射也可较好地保护胃肠道,最起码未发生严重的急性期胃肠道反应;而且对于肝脏广泛转移者,残余正常肝组织少,可能也难以耐受大分割照射;此外还有研究显示低分割放疗有助于提高肝癌病人的细胞免疫功能<sup>[17]</sup>。

有关于放疗导致肝癌病人乙肝病毒激活的研究,69例接受放疗45~64 Gy/25~32 f,17例(24.6%)出现乙肝病毒激活,15例出现乙肝病毒诱发的肝炎<sup>[18]</sup>。本研究的8例均有慢性乙型肝炎病史,其中3例有乙肝病毒复制,但在放疗期间联合抗病毒治疗,均未发现有乙肝病毒激活。

本研究中有4例合并有少量腹水,无腹膜炎表现。其中1例在放疗期间出现腹水增多,但经利尿处理后好转,提示少量腹水可能并不会影响放疗的安全性。

肝脏广泛性转移癌预后差,目前尚缺乏有效的治疗手段。本研究显示放射治疗广泛性肝转移癌有较好的近期控制效果,副反应基本为轻中度且可控制,不失为一种合理的治疗选择。但由于样本量较少,尚无法判断能否带来生存获益,后期放疗反应也有待于大样本的观察。

### 参考文献

[1] 中华医学会放射肿瘤学分会,中国生物医学工程学会精确放疗分会肝癌学组与消化系统肿瘤专家委员会,中国研究型医

院学会放射肿瘤学分会肝癌学组.2016年原发性肝癌放疗共识[J].中华放射肿瘤学杂志,2016,25(11):1141-1150.

[2] 张焯,肖建平,李晔雄,等.体部立体定向放射治疗肝转移瘤22例临床疗效[J].中华放射肿瘤学杂志,2010,19(2):135-138.

[3] 张为家,苏小岩,李爽,等.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[J].安徽医药,2019,23(6):1191-1194.

[4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J].临床肝胆病杂志,2017,33(8):1419-1431.

[5] SCHWARTZ LH, LITIÈRE S, VRIES ED, et al. RECIST 1.1-update and clarification: from the RECIST Committee[J]. Eur J Cancer, 2016, 62: 132-137.

[6] MEYER J, SINGAL AG. Stereotactic ablative radiotherapy for hepatocellular carcinoma: history, current status, and opportunities[J]. Liver Transpl, 2018, 24(3): 420-427.

[7] AITKEN KL, HAWKINS MA. Stereotactic body radiotherapy for liver metastases[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2015, 27(5): 307-315.

[8] 杨咏强,田野.原发性肝癌放疗的指南推荐解读[J].中华放射肿瘤学杂志,2018,27(5):538-541.

[9] URSINO S, GRECO C, CARTEI F, et al. Radiotherapy and hepatocellular carcinoma: update and review of the literature[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2012, 16(11): 1599-1604.

[10] YU Y, FENG M. Radiotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Radiat Oncol, 2018, 28(4): 277-287.

[11] RIM CH, KIM HJ, SEONG J. Clinical feasibility and efficacy of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Radiother Oncol, 2019, 131: 135-144.

[12] CHINO F, STEPHENS SJ, CHOI SS, et al. The role of external beam radiotherapy in the treatment of hepatocellular cancer[J]. Cancer, 2018, 124(17): 3476-3489.

[13] 蒋国梁.原发性肝癌的三维适形放疗八年研究的总结//中华医学会放射肿瘤治疗学分会.2007第六届全国放射肿瘤学学术年会论文集[C].北京:中华医学会放射肿瘤治疗学分会,2007:9-19.

[14] TOMÉ WA, FENWICK JD. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model: in regard to Dawson et al. IJROBP 2002; 53: 810-821[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 58(4): 1318-1320.

[15] MCPARTLIN AJ, DAWSON LA. Stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. Cancer J, 2016, 22(4): 296-301.

[16] CHON YE, SEONG J, KIM BK, et al. Gastrointestinal complications after concurrent chemoradiation therapy in patients with hepatocellular carcinoma: endoscopic findings and risk factors[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 81(5): 1343-1351.

[17] 刘晓洪,章阳,王越华,等.低分割放疗对肝癌患者细胞免疫功能的影响[J].安徽医药,2015,19(4):745-746.

[18] HUANG W, ZHANG W, FAN M, et al. Risk factors for hepatitis B virus reactivation after conformal radiotherapy in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Sci, 2014, 105(6): 697-703.

(收稿日期:2019-02-18,修回日期:2020-02-22)