

肝癌三维适形放射治疗临床疗效评价

牛道立 胡慧玲 盛 蓁 任春丽 曲志锋 王 培
广州医学院第一附属医院放疗科 (广州市 510120)

摘要 目的: 探讨三维适形放射治疗原发性肝癌的疗效及放疗反应。方法: 从 1997 年 3 月到 2000 年 10 月, 用三维适形放射治疗的方法治疗原发性肝癌患者 89 例, 肿瘤体积 $36 \sim 492\text{cm}^3$, 用 Elekta 公司的 TPS 设计治疗计划, 并根据 DVH 图进行计划优化。治疗采用 6MV-X 线, 处方剂量 $4 \sim 5\text{Gy}/\text{次}$, 隔日照射一次, $5 \sim 6$ 个共面或非共面野进行适形照射, 共治疗 $8 \sim 10$ 次, 总剂量 40Gy , 整个疗程 $16 \sim 20$ 天。近期疗效按 WHO 实体肿瘤疗效标准评价, 正常组织的放射反应按 RTOG 标准评价。结果: 近期疗效: 放疗结束后三个月, 完全缓解率 (CR) 为 $29.2\%(26/89)$, 部分缓解率 (PR) 为 $49.4\%(44/89)$, 总有效率 (PR+CR) 为 78.7% 。1、2、3 年生存率分别为 $64.0\%(57/89)$ 、 $41.6\%(37/89)$ 和 $28.1\%(25/89)$ 。肿瘤体积越小, 疗效越好 ($P=0.005$)。放疗反应主要为消化道反应和肝脏放射性损伤, 肝脏的放射性损伤和受照射体积有关。结论: 三维适形放射治疗原发性肝癌有较好的疗效, 放射反应可以耐受。

关键词 肝肿瘤 放射治疗 适形 预后

中图分类号: R735.7 文献标识码: A 文章编号: 1000-8179(2005)24-1410-03

Evaluation of the Efficacy of Three Dimensional Conformal Radiation Therapy on Primary Liver Cancer

Niu Daoli Hu Huiling Sheng Zhen et al

Department of Radiation Oncology, the First Affiliated Hospital, Guangzhou Medical College,
Guangzhou

Abstract Objective: To explore the result and side effect of the 3 dimensional conformal radiation therapy (3DCRT) for primary liver cancer. Methods: From Mar. 1997 to Oct. 2000, 89 patients with primary liver cancer were treated with 3DCRT. Radiotherapy was designed by 3-D treatment plan system of the Elekta company. Dose volume histography (DVH) was used to verify and optimize the radio-therapeutic regimen. The total dose was 40Gy and it was delivered $4 \sim 5\text{Gy}$ per fraction, once every other day, with total $8 \sim 10$ fractions during $16 \sim 20$ days, using $5 \sim 6$ coplane or non-coplanes for conformal irradiation. The immediate response and side effect were evaluated based on the WHO and RTOG criterion system. Results: Three months after irradiation, the overall immediate response rate (CR+PR) was 78.7% . The 1-, 2- and 3- year survival rate were $64.0\%(57/89)$, $41.6\%(37/89)$ and $28.1\%(25/89)$, respectively. The immediate response was related to the target volume. The smaller the targeted volume, the better the response ($\chi^2=18.428$, $P=0.005$). The side effect of acute irradiation was mainly digestive tract effect and radiation-induced liver injury. The radiation-induced liver injury was also related to the radiated volume of the liver. Conclusions: Three dimensional conformal radiotherapy can be considered as an effective and feasible approach for primary liver cancer, with no any serious complications.

Key words Liver neoplasm/radiotherapy Liver neoplasm
Radiotherapy Conformal Prognosis

肝癌是恶性度最高的恶性肿瘤之一,根治性切除是最理想的治疗方法,但临床就诊患者大多数已属中晚期,仅有 10% 的患者有手术指征^[1]。以往对中晚期患者临床上主要采用肝动脉化疗栓塞、常规放射治疗、射频治疗、中药治疗等,但疗效均不满意。作者从 1997 年 3 月开始用三维适形放射治疗肝癌患者 89 例,现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

1997 年 3 月至 2000 年 10 月收治的原发性肝癌患者 89 例,年龄 35~77 岁,平均年龄 53.2 岁,男 65 例,女 24 例,门静脉主干无癌栓,无远处转移,无明显黄疸及腹水,67 例伴有不同程度的肝硬化,62 例患者血清 AFP 水平升高(300~1 500 ng/L),41 例有肝功能异常。肿瘤体积 36~492 cm³,临床无法手术。

1.2 治疗方法

1.2.1 放射治疗体位的确定 患者取仰卧位,用真空袋固定体位,在患者体表做好标记点并记录坐标。在模拟机下给患者腹部加上固定装置,以限制肝脏随呼吸运动的范围,并记录运动范围。

1.2.2 定位 CT 扫描 按放射治疗体位进行增强扫描,肿瘤部位以 3~5 mm 层厚连续扫描,肿瘤以外的部位以 10 mm 层厚连续扫描,肿瘤以外上下最少各扫 10 层。

1.2.3 治疗计划设计 将定位 CT 扫描图片传输到 TPS 工作站,由临床医师勾画出肿瘤的大体肿瘤体积(GTV)、临床靶体积(CTV)、计划靶体积(PTV)以及肿瘤周围重要脏器及结构,PTV 为 CTV+患者肝脏运动幅度+0.5 cm,根据剂量体积直方图(DVH)设计出优化的治疗方案。90% 的等剂量线包括 PTV 并以该等剂量线作为处方剂量。治疗采用 6 MV-X 线,处方剂量 4~5 Gy/次,隔日照射一次,5~6 个共面或非共面野进行适形照射,共治疗 8~10 次,总剂量 40 Gy,整个疗程 16~20 天。

1.3 观察指标

治疗结束后 3 个月作肝脏 CT 检查,按 WHO 实体肿瘤疗效标准评价进行近期疗效评价^[2]。治疗期间定期检查患者血象,观察并记录患者症状的变化情况,按 RTOG 标准评价正常组织的放疗反应^[3]。治疗中间及结束时复查肝功能;治疗结束后 3 个月,复查血清 AFP。

1.4 统计学方法

所有患者的生存时间从放疗的第一天开始计算,生存率用 Kaplan-Meier 法计算,余统计方法用²检验。

2 结果

2.1 放疗反应

主要为消化道反应,共有 80 例发生,占 89.9%,其中 Ⅰ级 47 例,占 58.8%, Ⅱ级 21 例,占 26.3%, Ⅲ级 12 例,占 15.0%,7 例原发灶靠肝左叶下缘者均发生 Ⅰ级反应。白细胞减少 19 例,占 21.3%,其中 Ⅰ级 13 例,占 68.4%, Ⅱ级 6 例,占 31.6%。肿瘤靠近肝包膜者,治疗后有暂时的局部胀痛,部分患者局部皮肤出现红肿。全组有 17 例出现发热,体温在 37.5~38.5 之间,一般在治疗后 3~12 h 出现,给予对症治疗后恢复可恢复正常。

2.2 实验室检查

治疗前的肝功能与治疗结束时相比,共有 29 例患者出现肝功能损害或原有肝功能损害加重,占 32.6%,主要表现为白蛋白降低、胆红素升高、谷丙转氨酶及谷草转氨酶升高,肝功能损害与照射体积有关,肿瘤体积越大,肝功能损害发生率越高。62 例 AFP 阳性患者中,14 例治疗后 AFP 降至正常,48 例治疗后有不同程度的降低。

2.3 近期疗效

放疗结束后 3 个月,完全缓解(CR)26 例,CR 率为 29.2%,部分缓解(PR)44 例,PR 率为 49.4%,总有效率为 78.7%(70/89);稳定(SD)13 例,占 14.6%,进展(PD)6 例,占 6.7%。肿瘤体积越小,疗效越好。

2.4 生存率

全组患者的 1 年生存率为 64.0%(57/89),2 年生存率为 41.6%(37/89),3 年生存率为 28.1%(25/89)。中位生存期为 20 个月。

2.5 死亡原因

随访满 3 年,共死亡 64 例,其中死于原发灶未控 33 例,占 51.6%,死于肝内转移 8 例,占 12.5%,死于远处转移 23 例,占 35.9%。

3 讨论

肝癌恶性度高,目前尚无较好的治疗方法。早期小肝癌,首选手术治疗,对中晚期不能手术的原发性肝癌,采用 TACE 是目前较好的治疗措施,但是由于肝癌同时接受门静脉供血,动脉分支被阻断后门脉供血足以使肿瘤周边的肿瘤细胞迅速生长而导致复发^[4]。肝细胞对放射线的耐受性较低,常规体外照射时因定位精度较差,正常肝组织受照射体积较大,限制了放疗剂量的给予,因此难以取得较好的疗效,故长期以来肝脏被列为对放射线不敏感的器官。近年来的实践证明肝脏对放射线较敏感,放疗对肝癌有肯定的疗效。肝脏为并联器官,其放疗反应与受照射体积关系密切。全肝放射剂量 35 Gy (周剂量

10Gy) 时易发生放射性肝炎, 而肝脏的小部分放疗可耐受 50~60Gy 而无明显的远期并发症。三维适形放射治疗充分发挥了三维空间的聚焦优势, 通过共面或非共面等中心照射技术, 采用多方位、多射束入射, 使放射线集中至与肿瘤空间形态一致的靶区内, 实现精确照射, 减少靶区周围正常组织的受照剂量, 同时能避开靶区周围重要器官, 从而为增加靶区肿瘤剂量, 提高肿瘤局部控制率, 避免或减少了肝脏的放射性损伤提供了技术上的保证。

Li^[5]等报道用局部 3DCRT 结合肝动脉化疗栓塞治疗 45 例 期肝癌, 患者的 1、2、3 年生存率分别为 68.5%、48.3% 和 22.6%, 分析结果认为肝癌分期、局部淋巴结转移、门静脉栓塞、AFP 及肿瘤大小对治疗效果的影响有显著性意义。本组采用三维适形放射治疗取得了较好的疗效, 三年生存率达 28.1%, 和国内外有关报道相近^[6-9]。放射治疗的近期疗效和生存率与肿瘤的大小有关, 体积越小疗效越好, 这是因为体积越小肿瘤内对放射线不敏感的 G_0 期细胞及乏氧细胞越少, 疗效越好, 反之亦然, 同时也再次说明了肿瘤早期发现的重要性。7 例原发灶靠肝左叶下缘者均发生 级消化道反应, 这是由于靶区距胃小弯较近, 胃部受照剂量较高所致^[10]。

在常规肝癌的放射治疗中, 肝脏的放射性损伤和全身放疗反应往往是首先要考虑的问题, 本组由于采用三维适形放射治疗, 对靶区的定位更精确, 肝脏受照体积较小, 因此, 全身反应及肝脏局部反应都较轻, 全身反应主要为恶心、呕吐和白细胞降低, 全部患者均能坚持到放疗结束, 一般不需特殊处理。肝脏的放射性损伤主要表现为谷丙转氨酶、谷草转氨酶升高, 白蛋白降低及总胆红素升高, 其发生率与肿瘤的大小有关, 肿瘤体积越大, 发生率越高。对于发生肝功能损害者, 一般不需停止放射治疗, 给予对症治疗即可。血清肿瘤标记物 AFP 是原发性肝癌的诊断及评价疗效指标之一。治疗前血清 AFP 阳性的患者, 治疗后均有不同程度的降低。治疗过程中 AFP 的变化规律及与肿瘤疗效的关系有待进一步研究。

在本组死亡的患者中, 死于原发灶未控的占 51.6%, 说明原发灶的局部控制率仍是治疗的关键, Park 等^[11]报道用 1.8Gy/d, 5 次/w 的方法治疗肝癌患者 158 例, 剂量 <40Gy 者, 有效率为 29.2%, 剂量 40~50Gy 者, 有效率为 68.6%, 剂量 >50Gy 者, 有效率为 77.1%, 不同剂量组间的疗效有显著性差异。本组给予低分割大剂量放射治疗的方法 (4~5Gy/次, 8~10 次, 40Gy/16~20d), 相当于常规放射治疗剂量

53~60Gy (取 / =4), 全身放疗反应和肝脏的放射性损伤仍较轻, 因此, 可以考虑加大放射治疗的剂量或改变分割方法以提高局部控制率和生存率。由于采用了大剂量少分割的治疗方式, 与常规放疗相比, 可以缩短患者的治疗时间, 从生物学的角度来讲, 对控制肿瘤细胞的加速再增殖较为有利, 因而能够提高肿瘤的局部控制率, 从而提高疗效。但是, 由于肝脏属于晚反应组织, 具有较强的亚致死损伤修复能力, 而增殖能力较弱, 提高分割剂量对晚反应组织影响较大。因此, 在制定治疗计划的时候, 一定要采用合理的分割, 尽量减少正常肝组织的照射体积, 并使计划作到个体化、最优化, 以减少肝脏的放射性损伤。

参考文献

- 1 于尔辛. 肝癌. 见: 刘太福, 主编. 现代放射肿瘤学[M]. 上海: 复旦大学出版社 上海医科大学出版社, 2001. 398~408
- 2 孙 燕. 肺癌. 孙 燕, 主编. 内科肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001. 640~673
- 3 Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for research and treatment of cancer (EORTC) [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995, 31(5):1341~1346
- 4 董永华, 林 贵. 大鼠肝动脉碘油栓塞的门脉血供[J]. 中华放射学杂志, 1994, 28(9):582~584
- 5 Li B, Yu J, Wang L, et al. Study of local three-dimensional conformal radiotherapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for patients with stage hepatocellular carcinoma[J]. Am J Clin Oncol, 2003, 26(4):92~99
- 6 Yamada K, Izaki K, Sugimoto K, et al. Prospective trial of combined transcatheter arterial chemoembolization and three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein tumor thrombus in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 57(1):113~119
- 7 陈龙华, 官 键. 原发性小肝癌三维适形放疗的疗效评价[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(3):260~261
- 8 陈龙华, 官 键. 单纯性适形放疗中晚期原发性肝癌的疗效评价[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(1):55~57
- 9 Cheng JC, Wu JK, Huang CM, et al. Radiation-induced liver disease after three-dimensional conformal radiotherapy for patients with hepatocellular carcinoma: dosimetric analysis and implication[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54(1):156~162
- 10 牛道立. 思密达预防放射性食管炎和胃炎的前瞻性研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 1999, 19(4):287
- 11 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(1):150~155

(2005-07-28 收稿)

(王展宏校对)