

肝动脉化疗栓塞术联合热疗及三维适形放疗 对原发性肝癌的临床疗效分析

王丽¹, 张新国², 霍忠超¹, 董云¹, 沈艳峰¹, 苏英¹, 李海滨¹

(1. 河北工程大学附属医院 肿瘤科, 河北 邯郸, 056029;

2. 河北工程大学医学院 医学检验系, 河北 邯郸, 056029)

摘要:目的 探讨肝动脉化疗栓塞术(TACE)联合体外微波热疗和三维适形放疗(3D-CRT)对原发性肝癌的临床疗效。
方法 将76例原发性肝癌患者随机分为2组:治疗组39例,接受TACE+3D-CRT+体外微波热疗;对照组37例,接受TACE+体外微波热疗。比较2组患者近期疗效、生存率及毒副反应的差异。**结果** 治疗组有效率以及1、2年生存率显著高于对照组,2组毒副反应无显著差异。**结论** 对于中晚期原发性肝癌患者, TACE联合体外微波热疗以及3D-CRT可明显提高疗效,且毒副作用可耐受。

关键词:肝癌;肝动脉栓塞化疗;适形放疗;热疗

中图分类号: R 735.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2013)01-024-03 **DOI:** 10.7619/jcmp.201301007

Analysis on clinical effects of transcatheter arterial chemoembolization combined with hyperthermia and three-dimensional conformal radiotherapy on primary liver cancer

WANG Li¹, ZHANG Xinguo², HUO Zhongchao¹, DONG Yun¹,
SHEN Yanfeng¹, SU Ying¹, LI Haibin¹

(1. The Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering, Handan, Hebei, 056029;

2. The Medical School of Hebei University of Engineering, Handan, Hebei, 056029)

ABSTRACT: **Objective** To observe the clinical effect of transcatheter arterial chemo-embolization (TACE) combined with extracorporeal microwave hyperthermia and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) on primary liver cancer. **Methods** Seventy-six patients with primary liver cancer were randomly divided into two groups. The treatment group ($n=39$) received TACE + 3D-CRT + extracorporeal microwave hyperthermia, while the control group ($n=37$) received TACE + extracorporeal microwave hyperthermia. The short-term effect, survival rate and toxic and side effects in two groups were compared. **Results** The efficacy rate, one-and two-year survival rates in the treatment group were obviously higher than those in the control group. There were no differences on the toxic and side effects between both groups. **Conclusion** For patients with middle-advanced primary liver cancer, TACE combined with extracorporeal microwave hyperthermia and 3D-CRT can obviously improve the curative effect, and the toxic and side effects can be tolerated.

KEY WORDS: liver cancer; transcatheter arterial chemoembolization; conformal radiotherapy; hyperthermia

早期肝癌根治性切除是目前治疗肝癌首选且最为有效的方法。肝动脉化疗栓塞术(TACE)可明显延长晚期肝癌的生存时间,但需多次治疗;三维适形放疗(3D-CRT)可有效提高靶区剂量,降低

正常组织的照射剂量,明显提高原发肝癌的局控率;体外微波热疗可使肿瘤靶区高温,促使肿瘤细胞凋亡甚至灭活、蛋白休克。3种方式综合治疗从多方面、多途径杀灭癌细胞,可互补不足,具有

协同作用^[1]。本院对 76 例原发性肝癌患者进行了 TACE、3D-CRT、体外微波热疗的前瞻性随机对照研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2006 年 1 月—2009 年 6 月本院收治的 76 例原发性肝癌患者, 其中男 58 例, 女 18 例, 年龄 35~69 岁, 平均 (58.12 ± 5.26) 岁, 均符合以下条件: ① 根据 2001 年 9 月全国肝癌防治研究会议通过的临床诊断标准^[2]确诊为肝癌; ② 卡氏评分(KPS) ≥ 70 分; ③ 年龄 < 70 岁; ④ 肝功能 Child-Pugh 分级为 A 级; ⑤ 无明显骨髓抑制和肾功能损害; ⑥ 无 TACE、3D-CRT、体外微波热疗禁忌症; ⑦ 无门脉癌栓、腹水及远处转移; ⑧ 均获知情同意。排除肝功能较差, 有远处转移和腹水, 合并其他严重疾病无法完成治疗, 以及影像学无法确认肿瘤边界的患者。将 76 例患者随机分为治疗组 39 例, 对照组 37 例。2 组患者性别、年龄、病情程度等一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

治疗组接受 3 次 TACE 治疗, 3 周后行 3D-CRT, 放疗的同时进行体外微波热疗肝肿瘤区; 对照组接受 3 次 TACE 治疗, 3 周后行体外微波热疗。

1.2.1 体外微波热疗: 采用珠海和佳 HG-2000 体外高频热疗机, 应用频率 13.56 MHz 的高频振荡电磁场作用于人体深部肿瘤, 产生内热及高频电磁场效应, 使肿瘤内部温度达到 43 ℃ 左右, 杀伤癌细胞, 每周 2 次, 每次间隔 72 h 以上, 每次 50 min。电极板与皮肤之间放置 1 个约 2 cm 厚的导电水袋, 超声引导下定出加热的肿瘤部位。其范围为肿瘤近电极板侧体表的投影处, 以皮肤加热中心点为测温点, 测温针与监控温度的计算机相连, 设定肿瘤温度为 43~45 ℃, 由计算机智能调温, 热疗结束 1 h 内行放疗。

1.2.2 3D-CRT: 用负压真空袋和热塑膜固定患

者, 激光线标记体外坐标系统, 行计算机断层扫描(CT)增强, 层厚 5 cm, 传输到全自动移液工作站(TPS), 根据 CT、核磁共振(MRI)、正电子发射计算机断层显像(PET)及肿瘤病理类型, 勾画出大体肿瘤体积(GTV)、临床靶体积(CTV)、计划靶体积(PTV)进行三维重建, 由医生和物理师勾画肿瘤靶区和危及器官。GTV 外扩 1.3 cm 为 CTV, CTV 外扩 1.3 cm 为 PTV, 根据肿瘤位置及周围重要危及器官决定入射方向, 根据剂量曲线及剂量体积直方图调整权重和入射方向, 一般布 4~6 野, 90% 剂量曲线包绕 PTV, 1 次/d, 每次 4~5 Gy, 共 8~12 次, 照射总剂量为 46~50 Gy。

1.2.3 TACE: 采用 Seldingers 经皮肤穿刺右股动脉插管, 将导管选择性插管至肝总动脉行数字减影血管造影(DSA), 见实质期肝内肿瘤染色, 随即经导管灌注化疗药物: 顺铂 40 mg, 阿霉素 60 mg, 氟尿嘧啶 0.75 g, 每月 1 次。

1.3 观察指标

所有患者治疗前、治疗后以及治疗结束后 3 个月, 均检测甲胎蛋白(AFP)、肝功能、肝脏 CT。比较 2 组患者近期疗效、生存率及毒副反应的差异。

1.4 评价标准

近期疗效按世界卫生组织(WHO)肿瘤近期疗效报告标准评定, 包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD), 以(CR + PR)计算有效率, 以(CR + PR + SD)计算局部控制率。自治疗开始之日起计算生存期。热疗及放疗反应采用美国国家癌症研究所(NCI)的常见毒性标准(CTC)2.0 进行评价毒性反应标准评价; 胃肠道反应采用美国放射治疗协作组(RTOG)毒副反应评分标准进行评价。

2 结 果

治疗组有效率显著高于对照组($P < 0.05$), 但 2 组局部控制率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 2 组患者术后情况比较

组别	例数	CR	PR	SD	PD	有效	局部控制
治疗组	39	14(35.90)	14(35.90)	8(20.51)	3(7.69)	28(71.79)*	36(92.30)
对照组	37	7(18.92)	10(27.03)	13(35.14)	7(18.92)	17(45.95)	30(81.08)

与对照组比较, * $P < 0.05$; 括号前数据为例数, 括号内数据为百分比。

治疗组 1、2 年生存率分别为 85%、65%，对照组 1、2 年生存率分别为 61%、30%，2 组 1、2 年生存率比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2 组毒副作用主要为消化道反应、肝功能不全以及白细胞下降，2 组Ⅲ度以上毒副反应比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 2。所有患者经止呕、保肝等对症治疗后均可耐受。

表 2 2 组毒副作用比较

组别	例数	消化道反应	肝功能不全	白细胞下降
治疗组	39	7(17.95)	5(12.82)	5(12.82)
对照组	37	5(13.51)	2(5.40)	3(8.11)

括号前数据为例数，括号内数据为百分比。

2 组患者治疗后 3 个月 AFP 水平均下降 50% 以上，2 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨 论

临幊上大部分中晚期肝癌患者多采用以肝动脉插管灌注化疗药物加碘化油栓塞治疗为主的联合治疗，但容易导致疾病复发，尤其是该疗法无法完全灭活周边癌细胞，可影响远期疗效。虽然治疗后大多数瘤体明显缩小，近期 AFP 水平下降，但总累计 1 年生存率 30%~60%，2 年生存率 20%~40%，疗效并不理想。研究^[3]表明，晚期肝癌选择 TACE 联合放疗、热疗、消融、放射碘粒子植入等，疗效明显优于单纯介入化疗，可提高近期局部控制率和远期疗效，延长生存期。

TACE 通过插管超选肿瘤供血动脉，把化疗药物直接灌注进入肿瘤供血动脉，提高了肿瘤接触化疗药物的浓度。另一方面，碘化油把化疗药物栓塞在肿瘤血管，延长化疗药作用时间，提高了肿瘤化疗效果，同时减轻了全身化疗药引起的毒副反应。

3D-CRT 通过影像准确定位肝癌靶区，使放射野在各个方向均与靶区一致，并避开正常组织，通过多野适形分次照射，有效提高靶区剂量，降低正常组织的照射剂量，使根治早期肝癌成为可能，并可明显提高中晚期肝癌姑息性放射治疗的效果，也为中晚期肝癌患者开辟了一条新的治疗途径^[4]。研究^[5-8]表明，TACE 术后联合 3D-CRT 能有效提高临床缓解率，并延长远期生存。

体外微波热疗是近年来在临幊发展较快的学科。肿瘤组织在电磁微波场中震荡产热，肿瘤细胞对温度更为敏感，高温(43℃以上)直接使肿瘤

细胞凋亡甚至直接灭活、蛋白休克，而局部高热易耐受不影响全身^[9]。同时，利用肝癌 TACE 术后带有药物碘化油在微波加热时，瘤区温度高于外周组织 1~3℃，停止加热后仍保持相对较长的高温区，这是碘化油散热慢所致^[10]。这样瘤区及周边接近瘤区边的细胞在高温均得到灭活，同时能增加药敏，解决了 TACE 术后瘤区及周边残留活性癌细胞问题，减少复发。热疗的效果不仅仅在于高热能直接杀死肿瘤细胞，而且机体免疫功能的提高也能杀死肿瘤，防止扩散转移；另外，热疗还具有增强血液循环，改善局部代谢，降低肌肉及结缔组织张力，松解组织粘连，解除痉挛，加强白细胞吞噬，调节免疫功能等作用，对放疗和化疗也具有增敏效果，在肿瘤的治疗中意义重大^[11]。

参考文献

- [1] Kong W D, Cao J M, Xu J, et al. Impact of low versus conventional doses of chemotherapy during transcatheter arterial chemoembolization on serum fibrosis indicators and survival of liver cancer patients[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(9): 4757.
- [2] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J]. 中华肝病杂志, 2001, 9(6): 324.
- [3] 高恒军, 陈敏山. 射频消融治疗肝癌的选择与其联合治疗方式[J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20(4): 245.
- [4] 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(1): 30.
- [5] Guo W J, Yu E X, Liu L M, et al. Comparison between chemoembolization combined with radiotherapy and chemoembolization alone for large hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(8): 1697.
- [6] Zhou Z H, Liu L M, Chen W W, et al. Combined therapy of transcatheter arterial chemoembolisation and three-dimensional conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma [J]. Br J Radiol, 2007, 80(951): 194.
- [7] Choi S B, Kim K S, Park Y N, et al. The efficacy of hepatic resection after neoadjuvant transarterial chemoembolization (TACE) and radiation therapy in hepatocellular carcinoma greater than 5 cm in size[J]. J Korean Med Sci, 2009, 24 (2): 242.
- [8] Hawkins M A, Dawson L A. Radiation therapy for hepatocellular carcinoma: from palliation to cure[J]. Cancer, 2006, 106(8): 1653.
- [9] 贾政, 张文征, 董青. 微波热疗治疗癌性疼痛 50 例临床观察[J]. 中国当代医药, 2010, 17(4): 71.
- [10] 狄纪君, 郭卫东, 张惠洁, 等. TACE 联合热疗治疗原发性肝癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(1): 42.
- [11] 李征, 米登海, 杨克虎, 等. 介入化疗栓塞联合热疗治疗原发性肝癌的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(6): 672.