

多烯紫杉醇与碘油混合栓塞联合伽玛刀治疗原发性肝癌的疗效

李松蔚, 王家平, 闫东, 李迎春, 罗剑渊, 章树乔, 童玉云, 李琳

【摘要】 目的:观察多烯紫杉醇与碘油混合经肝动脉栓塞化疗联合伽玛刀治疗原发性肝癌的临床疗效。方法:将 108 例原发性肝癌患者随机分为两组,每组 54 例。综合治疗组采用两次多烯紫杉醇与碘油混合行肝动脉栓塞化疗中间加入 1 次伽玛刀立体定向精确放疗;对照组采用单纯两次多烯紫杉醇与碘油混合行肝动脉栓塞化疗。比较两种治疗方法的近期疗效、1 年生存率、肿瘤复发与转移情况及不良反应。结果:综合治疗组和对照组的有效率分别为 94.4% 和 81.5%, 差异有统计学意义;1 年生存率分别为 98.1% 和 85.2%, 差异有统计学意义。结论:多烯紫杉醇和碘油混合经肝动脉栓塞化疗联合伽玛刀治疗原发性肝癌的疗效优于单纯行多烯紫杉醇和碘油混合经肝动脉栓塞化疗。

【关键词】 肝肿瘤; 栓塞, 治疗性; 化疗方案, 抗肿瘤; 伽玛刀

【中图分类号】 R815; R735.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2012)12-1378-04

Clinical observation on the treatment of patients with primary hepatocellular carcinoma by using chemoembolization with a mixture of docetaxel and iodized oil combined with gamma knife LI Song-wei, WANG Jia-ping, YAN Dong, et al. Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, P. R. China

【Abstract】 Objective: To evaluate the clinical effect of chemoembolization with a mixture of docetaxel and iodized oil combined with gamma knife in patients with hepatocellular carcinoma. **Methods:** 108 patients with primary hepatocellular carcinoma were randomly divided into two groups, 54 patients for each. The combined therapy group was treated by docetaxel mixed with lipiodol via the hepatic artery chemoembolization combined with gamma knife, and the control group was treated only by docetaxel mixed with lipiodol via the hepatic artery chemoembolization. Then, short-term effective rates, one-year survival rates and adverse reactions between the two groups were compared. **Results:** The effective rates of the combined therapy group and the control group were 94.4% and 81.5% respectively, and one-year survival rates of the two groups were 98.1% and 85.2% respectively. There was significant difference between the two groups. **Conclusion:** The protocol used in the combined therapy group is better than that used in the control group.

【Key words】 Liver neoplasms; Embolization, therapeutic; Chemotherapy protocols, antineoplastic; Gamma knife

原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)是我国最常见的恶性肿瘤之一,其发病率高,预后差,早期症状不明显或无症状,大多数患者就诊时已达中晚期,丧失了手术机会。目前,原发性肝癌的非手术治疗手段主要包括介入治疗、精确放疗、全身化疗及中药辅助治疗等^[1]。由于肝脏具有肝动脉与门静脉双重血供,肝脏肿瘤血管大多紊乱,增多,肿瘤血管侧枝循环建立迅速,因此对于体积较大的 PHC,单纯肝动脉栓塞化疗能使肿瘤中央区缺血坏死,而对周边及散在卫星病灶疗效较差,远期疗效不佳^[2]。针对这一情况,我院肿瘤与血管性疾病介入治疗研究室自 2009 年 7 月—2011 年 7 月对多烯紫杉醇与碘油混合行肝动脉栓塞化疗并联合伽玛刀对原发性肝癌治疗的疗效进行研究,以期提高 PHC 的治疗效果。

材料与方法

1. 临床资料

选取 2009 年 7 月—2011 年 7 月 108 例 PHC 患者(不能行手术切除者 95 例,不愿行手术切除者 15 例)采用区组联合分层随机的方法分为两组,每组 54 例。综合治疗组采用多烯紫杉醇与碘油混合栓塞化疗联合伽玛刀治疗;对照组采用单纯多烯紫杉醇与碘油混合栓塞化疗。

入组标准:①根据中国抗癌协会肝癌专业委员会 2001 年 9 月制定的 PHC 临床诊断和分期标准,经临床症状、体征、肿瘤标记物、B 超、CT、MRI、肝血管系统造影或肝穿细胞学病理检查证实为原发性肝癌^[3];②预期生存期 > 3 个月;③Kamofsky 生活质量评分 ≥ 60 分;④无门静脉及下腔静脉侵犯;⑤国际抗癌联盟(UICC)肝癌 TNM 分期为 II 期或 III A 期;⑥治疗前未接受过其他抗癌治疗。

排除标准:①弥漫性肿瘤、肿瘤体积过大超过肝脏体积 2/3 者;②肿瘤距离肝门部、胆总管、左右肝管、胆

作者单位:650101 昆明,昆明医科大学第二附属医院放射科介入室
作者简介:李松蔚(1981—),男,云南昆明人,硕士,住院医师,主要从事肿瘤与血管性疾病的介入治疗工作。
通讯作者:王家平, E-mail: jpwang12@hotmail.com

囊、大血管、肠管不足 0.5cm 者；③肝功能严重障碍者 (Child-Pugh C 级)；④有严重凝血功能障碍者 (血小板 $<30 \times 10^9/L$ 、凝血酶原时间 $>30s$ 、凝血酶原活动度 $<40\%$ ，且经输血并予以止血药物仍无改善)；⑤白细胞计数 $<3 \times 10^9/L$ 者；⑥合并肝性脑病者；⑦已经发生肿瘤广泛转移者；⑧合并感染未控制者；⑨存在明显心肺疾病，全身脏器功能衰竭者。

剔除标准：①研究过程中，未经研究者许可，擅自接受其他抗肝脏肿瘤治疗者；②由于患者依从性差，中途要求退出研究或自动脱落者。

综合治疗组和对照组中，患者年龄采用 t 检验，不同性别和疾病情况的患者人数采用 χ^2 检验，结果显示两组患者基本情况差异无统计学意义。分组基本情况见表 1。

表 1 患者入组基本情况

基本情况	综合治疗组	对照组	P 值
年龄(岁)	57±9	59±8	0.923
性别			0.535
男	37	39	
女	17	15	
Child-Pugh 分级			0.620
A	43	45	
B	11	9	
肿瘤			0.841
单发	35	34	
多发	19	20	
肿瘤大小(cm)			0.935
<5	5	6	
5~10	37	37	
>10	12	11	
血清 AFP(g/l)			0.883
<20	3	4	
20~400	8	9	
>400	43	41	
肝硬化分期			0.767
代偿期	47	48	
失代偿期	7	6	
TNM 分期			0.752
II 期	5	6	
III A 期	49	48	

2. 治疗设备

多烯紫杉醇与碘油混合行肝动脉栓塞化疗采用 Siemens AXIOM-ArtistDSA 系统；伽玛刀治疗前定位采用 Philips iCT 256 系统；伽玛刀采用 open 式 KLF-A 型体部立体定向精确放射治疗系统。

3. 治疗方法

对照组：介入治疗采用改良 Seldinger 技术，穿刺股动脉插管，经腹主动脉进入肝总动脉，肝固有动脉，肝左、右动脉行 DSA 造影，再次明确肿瘤位置、大小、数量及血管生长供血情况。将治疗导管避开正常血管分支，超选择置于肿瘤供血血管内，用多烯紫杉醇 60 mg 与碘油 5~20 ml 混合，充分乳化后，经导管注入行栓塞化疗。部分合并动-静脉瘘或血流速度较快的

患者加用明胶海绵栓塞，之后退管至腹腔干，注入吉西他滨 1.2~1.6 g，行双重灌注化疗。术后一周复查血常规、肝肾功能；术后半月复查 CT 或 B 超及 AFP。无严重并发症和严重不良反应者，术后 30~40 d 行第二次多烯紫杉醇与碘油混合栓塞化疗术。

综合治疗组：在第一次行多烯紫杉醇与碘油混合栓塞化疗术后 7~10 d，复查血常规，白细胞 $\geq 3.0 \times 10^9/L$ ，且无其它严重并发症者，行伽玛刀治疗。治疗前患者行螺旋 CT 3~5 mm 层距连续增强扫描定位，将定位图像资料通过 i800 型 X 线胶片扫描仪传输入 VNDORN3DTPS 治疗计划系统，明确肿瘤体积及危险器官。根据肿瘤所在的位置、个数、形状、大小、性质和与毗邻器官或组织的关系，确定适宜的靶区数、靶点数及序号、靶区内靶点排布、靶点中心坐标、权重、等剂量曲线及其分布等治疗参数。确定单次治疗剂量和治疗时间、总治疗剂量和治疗次数。参考冠状面和矢状面的重建图像，通过 Position Isocenter 功能调整靶点位置，合理分布等中心照射点。通过射线视观设计以保证靶区在射野内，并尽量避开十二指肠、胰腺、肾脏等重要器官。照射野用 60%~70% 等剂量曲线包绕肿瘤边缘，外扩 10~15 mm。肿瘤直径 <5 cm 者，单次周边剂量 4Gy/次/日，连续 10 次；肿瘤直径 5~10 cm 者，单次周边剂量 3.2~3.6 Gy/次/日，连续 12 次；肿瘤直径 >10 cm 者，单次周边剂量 3.0~3.2 Gy/次/日，连续 14 次。若病情需要，经研究者评估后，适当增减 1~2 次。伽玛刀治疗后，洗脱 7~10 d。若无禁忌证，则行第二次经肝动脉栓塞化疗，方法同前。治疗期间每隔 3d 复查血常规、肝肾功能。

综合治疗组和对照组在治疗期间均给予水化、维持水电解质及酸碱平衡、补充能量及维生素、保肝、止吐等对症支持治疗。

4. 评定标准及统计学分析

随访内容：所有病例全程治疗后分别于 1 个月、3 个月、6 个月、1 年进行随访，随访内容包括：①生活质量改善情况：一般状况、精神面貌、活动能力、饮食、体重、睡眠、腹痛腹胀改善情况，镇痛药物使用情况等；②实验室检查：肝功能、肾功能、血常规、肿瘤标记物、乙型肝炎病毒 DNA 抗体和病毒复制情况；③影像学检查：CT、MRI、B 超。两组随访率均为 100%。

疗效评价标准：按照 WHO 实体肿瘤疗效评价标准^[4]评价患者近期和中远期疗效。

近期疗效：比较两组病例全程治疗后 1 个月、3 个月、6 个月随访生活质量改善情况；按照 WHO 疼痛分级评价患者疼痛缓解情况，主要通过患者主诉及镇痛药物减量情况进行评价。

比较两组病例病灶缓解率：①完全缓解(CR)：肿

瘤完全消退至少 4 周以上,无新的病灶出现;②部分缓解(PR):肿瘤病灶的最大直径及其最大垂直横径的乘积缩小 50%以上,至少维持 4 周且无新的病灶出现;③无变化(NC):肿瘤病灶的两径乘积缩小不足 50%或增大不超过 25%;④病变进展(PD):肿瘤病灶的两径线乘积增大超过 25%或出现新的病灶。

远期疗效:比较所有病例全程治疗后 1 年,肿瘤复发及转移情况、1 年生存率。

统计分析方法:用 SPSS 14.0 统计软件进行数据处理,采用 χ^2 检验、秩和检验对数据进行分析计算。

结果

1. 近期疗效

根据患者自诉,综合治疗组和对照组,生活质量有不同程度改善者分别为 44 例和 36 例;无明显变化者分别为 9 例和 16 例;生活质量降低者分别为 1 例和 2 例。综合治疗组与对照组疼痛缓解情况见表 2,肿瘤病灶缓解情况见表 3。结果显示综合治疗组的近期疗效优于对照组。

表 2 疼痛缓解情况

指标	综合治疗组(例)	对照组(例)	χ^2	P
疼痛程度减轻	46(85.2%)	35(64.8%)	5.970	0.014*
镇痛药物减量	44(81.5%)	26(48.0%)	13.155	0.003**

注:* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

表 3 综合治疗组与对照组肿瘤病灶缓解情况

组别	例数	CR	PR	NC	PD	有效率(%)
A 组	54	1	39	11	3	94.4
B 组	54	0	30	14	10	81.5

注:秩和检验 $Z = 4.285, P = 0.038 < 0.05$ 。

2. 中远期疗效

两组患者复诊次数相同,1 年内均未再次接受其他抗肝癌治疗。综合治疗组和对照组均随访 1 年,分别比较两组肿瘤复发及转移情况,经 χ^2 检验无统计学差异,结果见表 4。

表 4 1 年肿瘤病灶复发及转移情况

指标	综合治疗组(例)	对照组(例)	χ^2	P
肿瘤复发	6(11.1%)	9(16.7%)	0.701	0.402
肿瘤转移	2(3.7%)	5(9.3%)	0.608	0.436

综合治疗组 1 年生存率为 98.1%(53 例),死亡 1 例,死于肝衰竭。对照组 1 年生存率为 85.2%(46 例),死亡 8 例,死于肿瘤肝外转移 3 例,恶液质 2 例,肝衰竭 1 例,严重感染 2 例。行 χ^2 检验, $\chi^2 = 5.939, P = 0.014 < 0.05$,两组 1 年生存率有显著性差异。结果显示综合治疗组中远期疗效优于对照组。

3. 不良反应和并发症

综合治疗组和对照组治疗过程中发生的不良反应相似,主要有血液毒性、骨髓抑制、肝功能损伤、消化道

反应(纳差、恶心、呕吐、腹胀等)。治疗全程中给予保肝及升白细胞治疗,并及时对症处理消化道不良反应症状,两组患者的不良反应症状均可缓解,并能顺利完成治疗周期,两组均未发生放射诱发的肝病。综合治疗组骨髓抑制、肝功能损伤较观察组稍严重,经及时对症处理后患者均可耐受后续治疗。

多烯紫杉醇和碘油混合经肝动脉栓塞化疗联合伽玛刀治疗原发性肝癌的疗效优于单纯行多烯紫杉醇和碘油混合经肝动脉栓塞化疗。

讨论

PHC 是起源于肝细胞或肝内胆管细胞的癌变,是我国最常见的恶性肿瘤之一。其发病原因可能与病毒性肝炎、肝硬化、黄曲霉毒素污染、家族遗传因素以及其他环境因素等综合作用有关^[5]。原发性肝癌的单纯系统化疗因有效率低,不良反应明显,临床已很少运用^[6]。病毒性肝炎和肝硬化者多伴有肝纤维化,肝内多有纤维膜、索分隔,故单纯的灌注化疗也不理想,而巨块型和弥漫型肝癌患者更是已基本失去了外科手术切除机会。经肝动脉栓塞化疗已成为肝癌非手术治疗的有效方法之一,目前在临床已得到广泛的应用^[7]。但由于肝脏血供丰富,除肝动脉供血外还有部分门静脉供血,且肿瘤供血血管多迂曲、增粗、杂乱,侧支吻合复杂,经肝动脉栓塞化疗术无法绝对做到栓塞所有肿瘤血管,加之肿瘤血管侧支循环很快建立,导致残存肿瘤细胞可继续生长、扩散,疗效控制欠佳^[8]。近年来,肝癌的治疗趋向于多种抗癌方法联合应用,从多种途径抑制癌细胞的生长,取得较好的治疗效果。伽玛刀对控制中晚期原发性肝癌肿瘤局部生长、扩散和提高短期生存率也有一定疗效^[9]。研究表明肝动脉栓塞化疗和伽玛刀放疗联合运用治疗原发性肝癌可提高近期临床治疗效果^[10]。本研究采用两次多烯紫杉醇与碘油混合行肝动脉栓塞化疗中间加入 1 次伽玛刀立体定向精确放疗对原发性肝癌进行治疗,取得了良好疗效。

研究认为^[11]多烯紫杉醇具有抑制人 SMMC-7221 肝癌细胞生长和诱导其凋亡的作用。本研究中对对照组用多烯紫杉醇和碘油充分混合乳化后经肝动脉灌注到肿瘤内,一方面混合乳化后的碘油可沉积在肿瘤内,栓塞肿瘤供血动脉和微循环,减少肿瘤组织血供,使其缺血坏死;另一方面,多烯紫杉醇可促进细胞微管蛋白聚合,抑制微管蛋白解聚,阻止肿瘤细胞进行正常的有丝分裂和繁殖,抑制肿瘤的生长,同时还能促进肿瘤细胞凋亡,对肝癌的治疗起到了一定的效果。 γ 射线直接作用于肿瘤细胞,使细胞内蛋白质、DNA、RNA 等生物大分子中的原子电离或激发,导致其结构破坏,某些酶或辅酶键断裂,从而促进癌细胞死亡。 γ 射线被肿

瘤细胞吸收后,还可产生继发电子,与细胞内分子相互作用,生成自由基。自由基外层有不对称的电子形成高频活动,使肿瘤细胞单位膜发生过氧化,线粒体能量系统发生障碍、溶酶体发生破裂,间接引起细胞功能变异,机能丧失。此外 γ 射线也可破坏肿瘤血管内皮细胞,使其变性坏死,形成的血栓导致肿瘤供血血管管腔狭窄、闭塞,对减少肿瘤血供起到一定作用。伽玛刀通过精确的立体定向,将特定剂量 γ 射线集中照射于肿瘤靶点,并能通过旋转,对肿瘤组织进行多靶点、多射野、多角度照射,使肿瘤区有极高的照射剂量。经过放射衰减,极低的放射剂量对周围正常肝组织无明显损伤。

研究表明^[12]多烯紫杉醇对肝癌不但有抑制作用还具有放疗增敏作用。本研究的综合治疗组在行伽玛刀放疗前行多烯紫杉醇和碘油混合经肝动脉栓塞化疗,肝动脉栓塞化疗本身即可使肿瘤G₀期细胞进入增殖周期,增加放疗敏感度,加之多烯紫杉醇对放疗的增敏作用,使肿瘤细胞对 γ 射线的敏感性进一步增强。伽玛刀治疗后再次行多烯紫杉醇和碘油混合经肝动脉栓塞化疗,可阻断肿瘤新生侧枝循环,进一步加重肿瘤细胞缺血坏死,加强局部化疗药物浓度及停留时间。双重手段的联合起到了协同作用,有利于加强 γ 射线杀死残存的肿瘤细胞。可见,上述联合治疗手段循序应合理安排,可增强治疗效果,反之,则治疗效果不佳。

综合治疗组骨髓抑制、肝功能损伤较观察组稍严重,主要是 γ 射线对肝脏组织正常细胞及骨髓造血细胞发生作用引起轻度损伤所致,经及时对症处理后患者均可耐受后续治疗。因此,在进行栓塞化疗联合伽玛刀放疗治疗肝癌的过程中,临床医师应当重视上述不良反应,进行早期干预,否则会影响患者后续治疗的耐受性。

本研究也存在一些问题,如两次介入治疗与中间实施伽玛刀治疗的时间如何匹配才能在阻止癌细胞受损后再修复,再繁殖方面取得最佳的时效性;多烯紫杉醇的单次用量和总用量与伽玛刀的单次照射剂量和总照射剂量之间的关系,如何才能使多烯紫杉醇的化疗和放疗增敏作用与 γ 射线照射剂量发挥最大效能等问题,仍需进一步探索、优化和完善。

参考文献:

- [1] 刘允怡,赖俊雄. 肝癌治疗新进展[J]. 临床外科杂志, 2007, 15(1): 4-5.
- [2] Zeng ZC, Tang ZY, Yang BH. Comparison between radioimmunotherapy and external beam radiation therapy for patients with hepatocellular carcinoma[J]. Eur J Nucl Med, 2002, 29(12): 1657-1668.
- [3] 杨秉辉,夏景林. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2001, 9(6): 324.
- [4] 张贺龙. 实体瘤疗效评价标准及演变[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(5): 839-841.
- [5] 王吉耀. 内科学(第二版)[M]. 人民卫生出版社, 2010: 534-535.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(10): 929-946.
- [7] 屈元娇,刘陶文. 肝癌的非手术局部治疗[J]. 内科, 2007, 2(2): 271-273.
- [8] 肖恩华,胡国栋,李锦清. 经导管动脉化疗栓塞治疗肝细胞癌的疗效观察[J]. 中华肿瘤杂志, 2005, 27(8): 478-482.
- [9] 向荣超. 伽玛刀治疗肝胆恶性肿瘤的临床研究[J]. 四川医学, 2008, 29(9): 1203-1205.
- [10] 吴发伟,张学成,党亚正,等. 伽玛刀联合肝动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌的疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(1): 119-121.
- [11] 耿长新,王青,曾昭冲,等. 多西他赛体外抗肝癌作用及对细胞内氧化还原状态的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(6): 452-455.
- [12] 耿长新,曾昭冲,王吉耀. 多烯紫杉醇在体内对肝癌的抑制和放疗增敏及其作用[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(1): 60-61.

(收稿日期:2011-12-26 修回日期:2012-06-18)