伽玛刀治疗 22 例小肝癌疗效分析

王　译,黎　功,杨远游,程海民,高　源,宁　健,赵　莹
(武警总医院,北京 100039)

摘　要:[目的] 评价伽玛刀对原发性小肝癌的治疗疗效。[方法] 2005 年 1 月至 2007 年 10 月期间，无法行手术切除或拒绝手术切除的原发性小肝癌 22 例患者采用伽玛刀治疗。50%~70%等剂量曲线包绕 PTV,(36~50)Gy/(8~12)f,(4~5)Gy/f,5f/w,平均照射剂量 43.5Gy。用 Kaplan-Meier 分析生存率。[结果] CR 4 例(18.18%),PR 12 例(54.55%),SD 4 例(18.18%),PD 2 例(9.09%),总有效率为 72.73%(16/22)。1、2、3 年生存率分别为 81.2%、68.7%和 62.4%。中位生存时间 40.0 个月。治疗副反应轻微,无严重放射性肝损伤发生。[结论] 伽玛刀对原发性小肝癌患者的治疗安全、有效,毒副反应较小,放射反应可耐受。

关键词:肝肿瘤;立体定向放射治疗;伽玛刀;疗效
中图分类号:R735.7　　**文献标识码:**A　　**文章编号:**1004-0242(2012)08-0627-04

Effect of γ-Knife in the Treatment for 22 Cases with Small Hepatocellular Carcinoma

WANG Yi,LI Gong,YANG Yuan-you,et al.
(General Hospital of Armed Police Forces,Beijing 100039,China)

Abstract:[Purpose] To evaluate the efficacy of γ-knife for small hepatocellular carcinoma(SHCC). [Methods] During Jan 2005 to Oct 2007,22 cases with SHCC which were inoperable or refusing to surgical treatment were included and treated by γ-knife radiotherapy. Patients were treated with (36~50) Gy/ (8~12) f,(4~5)Gy/f,5f/w,prescribed to the PTV-encl. (50%~70%)-isodose. The cumulative survival rates were analyzed by Kaplan-Meier method. [Results] CR was attained in 4 cases(18.18%);PR, 12 (54.55%);NC, 4 (18.18%) and PD,2 (9.09%).Overall response rate was 72.73% (16/22). The 1-,2- and 3-year survival was 81.2%,68.7% and 62.4% respectively. The median survival time was 40.0 months. The treatment toxicity was mild and there was no serious radiation liver injury. [Conclusion] γ-knife for SHCC is safe,feasible, low toxicity and to be tolerated.
Key words:hepatocellular carcinoma; stereotactic radiation therapy;γ-knife; efficacy

原发性小肝癌(small hepatocellular carcinorma, HCCs)是指单个癌结节最大直径不超过 3cm 或两个癌结节直径之和不超过 3cm 的肝癌。目前在我国多采用手术切除或者肝移植。对于不能手术或者拒绝手术的患者,则采取放射治疗为主的综合治疗,而伽玛刀治疗为高度精确的立体定向放射治疗，不仅能实现对靶区的三维适形计划，而且三维聚焦照射使得靶区剂量由外而内越来越高，而靶区外周边剂量明显下降,明显减轻了正常肝实质的损伤,且高剂量照射有效提高了肿瘤的局部控制率、生存率和生存质量，已逐渐应用于不能手术或拒绝手术的小肝癌患者。现对我院 2005 年 1 月至 2007 年 10 月采用伽玛刀治疗 22 例原发性小肝癌患者的临床资料报道如下。

收稿日期:2011-12-16;修回日期:2012-04-09
通讯作者:黎功,E-mail: dr_gongli@163.com

1　资料与方法

1.1　研究对象

选择 2005 年 1 月至 2007 年 10 月期间在我院

行伽玛刀治疗的原发性小肝癌患者。选择标准:①以2001年9月在广州召开的第八届全国肝癌学术会议上正式通过的“原发性肝癌的临床诊断与分期标准”为依据,确诊为小肝癌的患者;②患者拒绝手术或者无手术适应证。全组共22例,男性21例、女性1例;年龄44~71岁,中位年龄55岁(44~71岁)。其中有乙型肝炎、丙型肝炎病史者占59.1%(13/22);肝功能Child A级20例,B级2例;AFP>1 000μg/L者16例。TNM分期:Ⅰ期10例,Ⅱ期12例;卡氏评分(KPS)≥80分。肿瘤直径0.9~5.0cm,中位数2cm。全组22例患者均为单发病灶。

1.2 伽玛刀治疗方法

1.2.1 CT定位

采用Philips公司大孔径CT模拟定位机定位。患者仰卧于定位床上,双手交叉置于头顶,采用负压真空体模固定,嘱患者平静呼吸,减少肝脏运动,在患者体表与体模、体模与治疗床处标记相对位置,减少治疗摆位误差。扫描方式:静脉注射造影剂(安射力)100ml,连续扫描,扫描层厚5mm,层间距5mm,扫描范围为自膈顶上5cm至腰4椎体下缘,肝内肿瘤均显示清楚。将定位图像传输到伽玛刀治疗计划系统(TPS工作站)。

1.2.2 伽玛刀治疗计划设计

采用SGS-Ⅰ型立体定向伽玛射线全身治疗系统,勾画出脊髓、全肝、十二指肠、胰腺、右肾、胃等重要器官,然后勾画靶区。考虑肝脏的呼吸动度,肿瘤靶区头脚方向上下放2层(1cm)。根据PTV靶区设置靶点,以4~6个靶点旋转拉弧照射,通过TPS逆向计算剂量分布到满意为止,以50%~70%等剂量曲线包绕100%PTV,剂量分割:单次周边剂量:4~5Gy,5f/w,1f/d,治疗次数8~12次,总周边剂量36~50Gy,将设计好的伽玛刀治疗计划传输至治疗控制系统,确定治疗参数无误后开始治疗。治疗过程中配合保肝及增强机体免疫力药物治疗。

1.3 随访及疗效评价

复诊时间:治疗后1、3、6、9个月和1、2、3年。复查方式:对患者症状、体征、血象、肝功能、腹部CT/MRI及AFP进行评价。

按世界卫生组织(WHO)肿瘤近期疗效标准评定近期疗效,以3年内生存率评价远期疗效。完全缓解(CR):可见病变完全消失,超过1个月;部分缓解(PR):肿块缩小50%以上,时间不少于4周;无变化(NC):肿块缩小不及50%或增大未超过25%;进展(PD):一个或多个病变增大25%以上或出现新病变。总有效率=CR+PR。

副反应及并发症分级参照RTOG急性放射性损伤进行评价。

22例患者治疗结束后均接受随访。从伽玛刀治疗结束之日开始计算,本组病例随访时间为3~69个月,平均35.5个月,随访率为100%。

1.4 统计学处理

采用SPSS13.0软件进行数据分析。Kaplan-Meier法分析计算累积生存率。

2 结 果

2.1 近期疗效

22例患者治疗3个月后,CR 4例(18.18%)、PR 12例(54.55%)、NC 4例(18.18%)、PD 2例(9.09%),总有效率为72.73%(16/22)。

2.2 治疗副反应及并发症

全组患者均顺利完成治疗。急性副反应及并发症:①全身反应:轻度乏力6例,无发热。②上消化道反应:1级反应3例,出现轻度恶心、食欲降低,不伴体重变化,可自行缓解或给予胃复安及醋酸甲羟孕酮口服后可缓解;2级反应2例,出现轻度肝区胀痛及腹胀,体重变化≤5%,给予散利痛及地塞米松片口服后逐渐缓解。③血细胞:白细胞、中性粒细胞1级反应6例,给予重组人粒细胞刺激因子注射升高白细胞;血红蛋白1级反应3例,血小板1级反应1例,均未用药,治疗结束后1~4周内可逐渐自行恢复。④肝功能损伤:2例患者出现转氨酶升高,治疗过程中及治疗后给予保肝治疗后逐渐好转。

2.3 远期疗效

随访至2010年10月,共有6例患者死亡,放疗后1、2、3年内分别有3、2、1例死亡。死亡原因:门脉高压致消化道大出血2例;全身多发转移多器官功能衰竭2例;肝内多发转移肝功能衰竭1例;肺转移大咯血1例。全组中位生存期为40.0个月,1、2、3年总生存率分别为81.2%、68.7%和62.4%。见图1。

3 讨 论

对于无肝硬化或合并轻度肝硬化的小肝癌,手

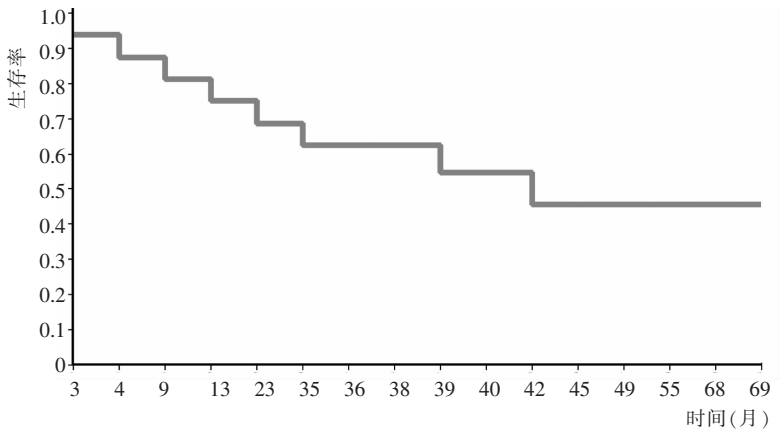

图 1　伽玛刀治疗 22 例原发性小肝癌生存曲线

术切除仍是最有效的治疗方法。手术切除后患者的5 年生存率可达到 50.0%~70.0%[1,2]。但手术切除的适应证主要是位于肝脏边缘及表面的小肝癌，且由于患者一般状况差、合并肝硬化、多病灶肝癌、肝功能失代偿、脾功能亢进致血小板减低，出凝血时间延长等多种原因，只有不到 30.0%的患者可接受手术治疗[3-5]。随着现代科学技术的迅猛发展，肝癌的治疗除传统的外科、化疗、放疗等手段外，介入治疗、瘤内注射、射频消融、微波固化、激光热疗、高强度聚焦超声、冷冻治疗、三维适形放疗、放射粒子植入、分子靶向治疗等新的治疗手段应运而生[6]。尤其近年来，以射频消融(RFA)、经导管肝动脉栓塞化疗(TACE)、经皮无水乙醇瘤内注射(PEI)、微波固化(MCT)、激光治疗(LTA)等微创疗法及其组合层出不穷。绝大部分肝癌患者死于肝内肿瘤进展，非手术方法中 RFA、TACE 等对不能手术肝癌的疗效都不够理想。有研究报道，肝功能代偿期的初治患者接受射频消融治疗后 5 年的生存率约为 51.0%~64.0%[7,8]。但射频治疗具有治疗不彻底和局部复发率高的缺点，而且存在自限性腹腔出血、胆瘘、气胸、出血、脓肿、皮肤灼伤等多种不良反应[9,10]，这些因素均不同程度地限制了微创治疗方法的选择。

近年来，随着放射治疗技术的发展和影像技术的进步，肿瘤放射治疗已由传统放疗向精确放疗转变，放射治疗作为一种安全、有效、无创的治疗方法，逐渐被探索并应用于临床。三维适形放射治疗(three dimensional conformal radiotherapy，3D-CRT)较普通放疗定位准确，可使放射剂量分布与肿瘤的主体形态基本一致，在提高肿瘤局部照射剂量的同时降低正常肝组织及周围正常器官的受照剂量。Wada 等[11]报道三维适形放疗用于治疗直径<3cm 肝癌的有效率较高。Louis 等[12]用立体定向放射治疗 25 例肝细胞肝癌患者，剂量分割为 45Gy/3f，1 年局部控制率达 95%。张洪波等[13]用三维适形放疗治疗Ⅰ期原发性小肝癌 41 例，1、2、3 年生存率达 95.1%、90.2%、80.5%，且放射副反应轻微。梁霞等[14]对28 例原发性小肝癌患者行 3D-CRT 治疗后，1、2、3 年生存率分别为 100%、85%和 60%，与国内外研究报道相似。伽玛刀属于精确放射治疗，与三维适形放疗相比，其定位精确，中心剂量高，周围剂量梯度大，可使靶区得到更高的剂量，且采用大剂量分割方式，生物效应明显提高，周围正常组织受量更少，提高了肿瘤治疗疗效，降低了放射性肝损伤(RILD)的发生。伽玛刀治疗为局部治疗，无法避免患者肿瘤的转移问题，本组病例中 6 个月内有 3 例出现肺转移，7 例出现肝内转移并肾上腺转移，其中 6 例再次经过伽玛刀治疗后局部控制满意，4 例死亡。龙志雄等[15]用体部伽玛刀治疗原发性小肝癌 20 例，其 1、2、3、4、5 年生存率分别为 95%、89%、68%、58%、53%，取得了较好的疗效。蔡鹏等[16]通过伽玛刀治疗 52 例原发性小肝癌 60 个病灶，总有效率(PR+CR+NC)为 93.3%，AFP 下降率为 82.7%，半年以上生存率为 90.4%，而且患者的生存质量也明显提高。本组伽玛刀治疗 22 例患者，CR 18.18%、PR 54.55%、NC 18.18%、PD 9.09%，总有效率 72.73%，而且副反应少，可耐受，与王玉洲[17]、于湧等[18]报道的结果相近。

目前关于肝癌的靶区勾画，国际上尚无统一定论。Kelsey 等[19]报道 81%原发性肝癌 CT/MRI 图像显示的肿瘤直径大于实际病理结果，19%肿瘤术前直径小于术后病理结果。Shimizu 等[20]应用 MRI 观察呼吸动度对仰卧位患者单个肝脏肿瘤的位移影响，结果显示在正常呼吸状态下，上下、前后、左右的平均位移分别为 21mm、8mm、9mm。本组患者综合考虑呼吸动度以及 CT/MRI 图像与肿瘤实际大小情

况,肿瘤靶区各向上下放 2 层(1cm)。本组病例中均采取大剂量分割方式进行治疗，根据患者体质及肝脏功能情况选择单次剂量 4~5Gy,5f/w、1f/d,患者均能耐受,治疗过程顺利。

伽玛刀治疗副反应轻微,患者均可耐受。本组患者死亡原因多与合并门脉瘤栓致上消化道大出血以及全身多发转移至多器官衰竭有关。其预后因素可能与肿瘤直径、肿瘤数目、合并肝炎肝硬化及其它全身疾病、肝功能 Child-Pugh 分级、肿瘤分期、肿瘤体积、时间—剂量分割模式有关，因本组研究例数较少,无法进行预后相关因素分析,待扩大样本量后再行研究。

总之,伽玛刀以其无创伤、副反应较少而轻、局部控制好、生存率较高的特点将越来越多地应用于小肝癌患者。

参考文献:

[1] Bruix J,Sherman M,Llovet JM,et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver[J].J Hepatol,2001,35(3):421–430.

[2] Bruix J,Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma:an update[J]. Hepatology,2011,53(3):1020–1022.

[3] Llovet JM,Fuster J,Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis,staging,and treatment of hepatocellular carcinoma [J]. Liver Transpl,2004,10(2 Suppl):S115–S120.

[4] Lau WY. Future perspectives for hepatocellular carcinoma [J]. HBP,2003,5(4):206–213.

[5] Rahbari NN,Mehrabi A,Mollberg NM,et al. Hepatocellular carcinoma: current management and perspectives for the future[J]. Ann Surg,2011,253(3):453–469.

[6] 梁安民. 重视原发性肝癌的规范化治疗 [J]. 中国肿瘤,2010,19(4):253–254.

[7] Tateishi R,Shiina S,Teratani T,et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases[J]. Cancer,2005,103(6):1201–1209.

[8] Choi D,Lim HK,Rhim H,et al. Percutaneous radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma as a first-line treatment: long-term results and prognostic factors in a large single-institution series [J]. Eur Radiol,2007,17(3):684–692.

[9] 陈敏华,严昆,武金玉,等.超声引导射频消融术对 131 例肝癌的治疗及并发症探讨 [J]. 中华普通外科杂志,2002,17 (9) : 520–522.

[10] Jiang HC,Liu LX,Piao DX,et al . Clinical short-term results of radiofrequency ablation in liver cancers [J]. World J Gastroenterol,2002,8(4):624–630.

[11] Wada H,Takai Y,Nemoto K,et al. Univariate analysis of factors correlated with tumor control probability of three-dimensional conformal hypofractionated high-dose radiotherapy for small pulmonary or hepatic tumors [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2004,58(4):1114–1120.

[12] Louis C,Dewas S,Mirabel X,et al. Stereotactic radiotherapy of hepatocellular carcinoma: Preliminary results [J]. Technol Cancer Res Treat,2010,9(5):479–487.

[13] 张洪波,陈龙华,吴德华,等.Ⅰ期原发性肝癌三维适形放疗的疗效评价和预后多因素分析[J].肿瘤防治研究,2007,34(5):378–381.

[14] 梁霞,朱小东,梁世雄,等.原发性小肝癌三维适形放疗的初步结果[J].现代肿瘤医学,2008,16(5):793–795.

[15] 龙志雄,王建国,李卫东,等. 体部γ刀治疗原发性小肝癌的疗效观察 [J]. 中华放射肿瘤学杂志,2008,17(5):348–349.

[16] 蔡鹏,孙劲松,杨士勇. 全身γ刀治疗 52 例原发性肝癌近期疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复,2002,9(5):97.

[17] 王玉洲,丁广成,秦德华.全身伽玛刀治疗肝癌 30 例[J].现代医学,2003,31(3):147.

[18] 于湧,周助明,常冬姝.体部伽玛刀治疗原发性肝癌 47 例临床报告[J].实用肿瘤学杂志,2005,19(3):220–221.

[19] Kelsey CR,Schefter T,Nash SR,et al. Retrospective clinicopathologic correlation of gross tumor size of hepatocellular carcinoma: implications for stereotactic body radiotherapy[J]. Am J Clin Oncol,2005,28(6): 576–580.

[20] Shimizu S,Shirato H,Xo B.Three-dimensional movement of a liver tumor detected by high-speed magnetic resonance imaging[J]. Radiother Oncol,1999,50(3):367–370.