

· 临床研究 ·

三维适形放疗联合鸦胆子油乳介入治疗原发性肝癌临床研究^{*}

李 刚, 刘良忠, 熊德明, 朱 川

(重庆三峡中心医院肿瘤防治研究所, 重庆万州 404000)

摘 要:目的 探讨三维适形放射治疗联合介入化疗治疗肝癌的临床效果。方法 选取本院 2007 年 9 月至 2009 年 3 月收治的 78 例无法手术切除的肝癌患者, 随机分为单纯介入治疗组 38 例(鸦胆子油乳 10 mg/m², 5-Fu 500 mg/m², 顺铂 40 mg/m², 表阿霉素 40 mg/m²); 介入治疗(同前)加三维适形放射治疗组 40 例, 放射治疗肿瘤的平均剂量为 56 Gy(50~60 Gy), 观察两组患者 1 年无进展生存率、1.5 年总体生存率与毒性反应情况。结果 平均生存时间, 单纯介入化疗组为(9.2±2.1)个月, 介入化疗加放射治疗组为(13.5±1.9)个月, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$); 单纯介入化疗组 1 年总体生存率为 45.4%, 而介入化疗加放射治疗组为 58.5%, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$); 1.5 年总体生存率介入联合放射治疗组(28.4%)显著高于单纯介入治疗组(7.8%), 差异有统计学意义($P<0.05$); 两组在发热、腹痛等不良反应发生率方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 三维适形放射治疗联合鸦胆子油乳为基础的介入治疗让部分肝癌患者临床受益, 三维适形放射治疗后尚需进一步的措施防止远处转移和肝功能恶化。

关键词: 肝肿瘤; 放射治疗; 鸦胆子

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.03.011

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)03-0238-03

Clinical study of radiotherapy combined with brucea javanica oil emulsion TACE in patients with hepatocellular carcinoma^{*}

Li Gang, Liu Liangzhong, Xiong Deming, Zhu Chuan

(Institute for Cancer Prevention and Treatment, Chongqing Sanxia Central Hospital, Wanzhou, Chongqing 404000, China)

Abstract: **Objective** Radiotherapy play an important role in multidisciplinary treatment of hepatic carcinoma. To prove that the combination of 3-dimensional conformal radiotherapy (RA) with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) based on brucea javanica oil emulsion has clinical potential. **Methods** 78 eligible patients with unresectable HCC were enrolled in the study from September 2007 to March 2009. Group TACE ($n=38$, Brucea Javanica Oil Emulsion 10 mg/m² + 5-Fu 500 mg/m², cisplatinum 40 mg/m², epi-adriamycin 40 mg/m², Radiotherapy combined with TACE (Brucea Javanica Oil Emulsion 10 mg/m² + 5-Fu 500 mg/m², cisplatinum 40 mg/m², epi-adriamycin 40 mg/m² in group TACE+Radiotherapy ($n=40$). A median total tumor dose of 56 Gy (range 50-60 Gy) was delivered in radiotherapy group. Progression free survival and overall survival were analysed. **Results** The mean survival time(TACE; 9.2±2.1 months, TACE+RA; 13.5±1.9 months) was significantly different from each other($P<0.05$). The progression-free rate at 1 year was 32.4% in the TACE, 58.5% in the TACE+RA group, the difference was statistically significant($P<0.05$); The overall survival at 1.5 years was 7.8% in the TACE, 28.4% in the TACE+RA group, the difference was statistically significant($P<0.05$); There were no significant differences in side effects of fever and abdomen pain between TACE group and TACE+ Radiotherapy group($P<0.05$). **Conclusion** The results shows that the combination of TACE based on brucea javanica oil emulsion and radiotherapy has clinical potential for unresectable hepatocellular carcinoma patients. Additional treatments should be considered to prevent distant metastases and hepatic functional deterioration after radiotherapy.

Key words: liver neoplasms; radiotherapy; brucea javanica

原发性肝癌是严重危害人类健康的恶性肿瘤, 包括肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、肝胆管细胞癌、混合性肝癌及一些少见类型, 肝癌是全球第 6 位最常见癌症, 是全球第 3 位癌症致死原因。中国是肝癌高发区, 发病率占全球 55%, 其中 HCC 最多见, 每年约有 32 万例肝癌患者死亡, 死亡率占全球的 45%。肝癌的治疗方法包括手术治疗和非手术治疗^[1]。手术主要是针对早期肝癌, 这部分患者治疗效果较好。非手术治疗的方法中, 介入治疗的手段目前是比较成熟的^[2-10]。少有的几种中成药可以改善无法切除肝癌的治疗效果^[11-15], 有研究表明鸦胆子油乳联合胆胆可以改善肝、食管肺肿瘤的治疗效果。鸦胆子系苦木科鸦胆子属植物的成熟果实,

其醇提取物对多种瘤株有抑制作用^[12-14], 分子水平上通过抗代谢机制来抑制细胞的蛋白合成^[12]。同时, 鸦胆子油乳具有抗癌及动脉栓塞的双重作用, 可以降低其不良反应取得更好的抗肿瘤效果, 因此, 被用于肿瘤的介入治疗。除介入治疗方法以外, 还有放射治疗以及全身化疗等姑息治疗也作为非手术治疗肝癌的常规手段。自 1956 年 Ariel 应用外照射治疗肝癌以来, 放射治疗技术经历了全肝照射、局部照射、全肝移动条照射等不同的过程, 至今已有 50 多年历史。由于治疗效果不理想等原因, 目前, 全肝移动条照射已弃置不用而逐渐演变为定位准确、疗效确定、不良反应较小的精确放射治疗, 其中以三维适形放疗(3 dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT)的应

^{*} 基金项目: 重庆市医学重点研究室建设基金资助项目(2007-14); 重庆市卫生局科研基金资助项目(2009-2-050)。

用最为广泛^[2-9],Zeng 等^[9]从放射生物学角度验证了 HCC 的放射敏感性几乎等同于鼻咽低分化鳞癌。因此,本研究着重对
比观察与评价三维适形放射治疗联合鸦胆子油乳为基础的介入
治疗对原发性肝癌治疗的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例来源于本院 2007~2009 年收治的 78 例
无法行手术切除治疗的肝癌患者,原发肝癌诊断通过超声引导
下细针穿刺病理活检证实;或彩色多普勒超声/增强 CT 与磁
共振成像(MRI)提示肝癌影像学改变并有 AFP 水平升高大于
400 ng/mL,临床分期依据第 62 届美国肝病研究学会研究指
南及巴塞罗那临床肝癌分组方案进行,KPS 评分大于 70 分,
凝血功能良好,无局部或全身严重感染。随机分为单纯介入治
疗组与介入治疗联合放疗组,两组患者一般情况比较见表 1,
两组患者年龄、性别、TNM 分期、最大瘤体直径与数目、门静
脉受累程度、Child-Pugh 肝功能分级和肝硬化程度比较差异无
统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组患者的临床特征比较

项目	单纯介入治疗组	介入治疗联合放疗组
n	38	40
年龄(岁)	58±14	60±13
性别(男/女)	20/18	20/20
HBV-DNA(+)	34	32
Child-Pugh 分级	22A/16B	24A/16B
AFP(ng/mL)	>400	>400
最大瘤体直径(cm)	12.1±3.1	11.8±3.5
瘤体数目(个)	7.1±2.0	6.8±2.5
门静脉受累(+)	12	14

AFP 正常值<20 ng/mL。

1.2 介入治疗与放射治疗

1.2.1 介入治疗 每例介入由 2 位介入科影像医师完成,通
过数字化血管造影检测肿瘤的大小、位置和肿瘤血供情况。两
组介入治疗 4 次(鸦胆子油乳 10 mg/m²,5-Fu 500mg/m²,顺
铂 40 mg/m²,表阿霉素 40 mg/m²),鸦胆子油乳购自广州白云
山明兴制药有限公司。

1.2.2 放射治疗 介入治疗联合放疗组在完成第 4 次介入治
疗后 7~14 d 采用西门子 6MV X 射线进行照射,肝癌 CT 扫
描层厚为 3 mm,计划系统在 Pinnacle 8.0 (Philips/ADAC,
Milpitas,CA,USA),肿瘤与重要器官的勾画由放射肿瘤科医
生和影像科医生共同完成,CTV 定义为 GTV 基础上外放 5
mm,PTV 由物理师在 CTV 基础上外放,处方剂量与重要器官
的剂量限制根据 ICRU62 文件决定,肿瘤的治疗剂量为 50~
60 Gy/25F-30F,95%的处方剂量覆盖 95%的靶体积,危及器
官胃的最大耐受剂量为 45 Gy,肝脏的剂量限制为 V 30<
45%,肾的剂量限制为 V 30<15%。放疗计划中尽可能保留
部分肝脏处于非照射状态,保证肝脏的正常代偿功能。

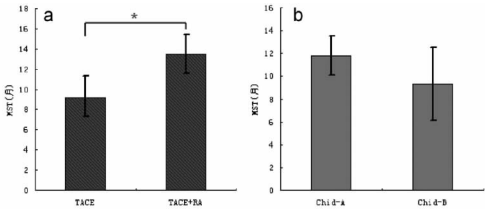
1.3 观察指标 观察所有研究对象介入治疗前、治疗后 1 个
月发热、腹痛、肝功能等一般临床病情变化。完成介入治疗后
每月行腹部彩超检查,每 3 个月行腹部 CT 检查,每例由独立
的放射医师对结果进行解释,肿瘤疗效通过肿瘤面积与正常肝

面积比例进行评价;随访终点为患者死亡或治疗后 2 年,统计
患者 1 年无进展生存率、1.5 年总体生存率、平均生存期。

1.4 统计学处理 采用 SPSS14.0 软件统计患者临床基本资
料,计算两组患者治疗后随访 1 年无进展生存率与 1.5 年总体
生存率;以 Kolmogorov-Smirnov 测试检验数据正态性。属于
正态分布的数据,以 $\bar{x}\pm s$ 表示;两独立样本计量资料呈正太分
布,方差齐,采用两独立样本资料的 u 检验进行比较;3 组数据
的比较采用方差分析,进一步行 SNK 检验分析两两数据间的
差异;百分率的比较采用 χ^2 检验,所有统计结果均以 $P<0.05$
为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗后总体生存状况与分组生存状况 两组患者生存差
异采用 log-rank 检验,单纯介入治疗组平均生存期(MST)为
(9.2±2.1)个月,而介入治疗联合放疗组平均生存期为
(13.5±1.9)个月,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。
肝功能 Child-Pugh A 级比 B 级平均生存时间略长,但差异无
统计学意义(11.8±1.7 个月相对于 9.3±3.2 个月, $P>$
0.05),如图 1;鸦胆子油乳介入治疗联合放射治疗组 1 年无进
展生存率与 1.5 年总体生存率分别为 58.5%和 28.5%(介入组
为 32.4%,7.8%),如图 2,表 2;鸦胆子油乳具有抑制血性腹水
生成的作用,两组在肝功能变化方面没有显著差异。



a: 介入治疗与联合治疗患者比较;b:联合治疗者 Child-A 级与
Child-B 级比较;* :差异有统计学意义($P<0.05$)。

图 1 两组患者治疗后平均生存时间(MST)差异

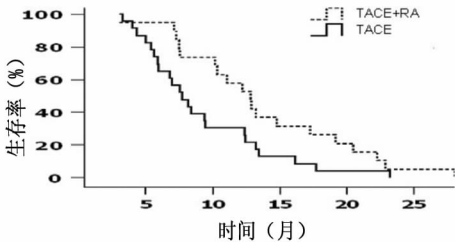


图 2 两组患者总体生存率曲线

表 2 两组治疗后生存率比较

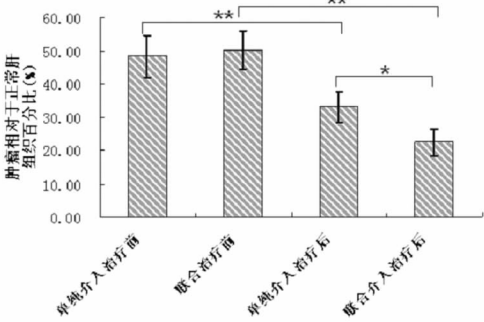
组别	无进展生存率	年总体生存率
单纯介入治疗组	32.4	7.8
介入治疗联合放疗组	58.5*	28.4*

* : $P<0.05$,与单纯介入治疗组比较。

2.2 肿瘤病变与正常肝面积比 所有研究对象于随访基线至
随访 1 年,均行 CT 检测并采用计算机辅助图像分析软件
(Leica,Benshaim,Germany)评估肿瘤病变与正常肝面积比。
单纯介入治疗基线为(48.4±6.31)%,联合治疗组基线为
(50.20±5.82)%;治疗随访 1 年后,单纯介入组为(33.10±
4.57)%,联合治疗组基线为(22.40±4.03)%(图 3)。

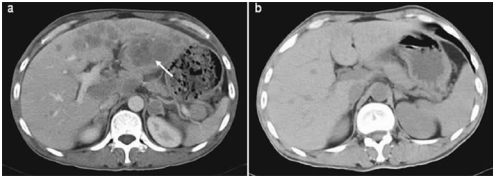
2.3 原发性肝癌患者行介入治疗加放射治疗前与治疗随访 1 年 CT 结果 1 例 58 岁介入治疗加放射治疗后 1 年 CT 扫描,CT 低信号区为典型的坏死组织,强化区为仍然存活的肿瘤组织,鸦胆子油乳介入治疗加放射治疗后发现肿瘤明显缩小,如图 4。

2.4 两组不良反应比较 介入治疗术后两组患者出现不同程度的发热、腹痛等不良反应;发热持续时间(2±1.75)d,予物理降温处理;右上腹痛发生率在两组患者(介入治疗、联合治疗分别为 97.1%、94.5%)比较差异无统计学意义(P>0.05)。



** :P<0.01; * :P<0.05。

图 3 治疗前、治疗后随访 1 年计算机辅助图像分析软件评估肿瘤病变与正常肝面积比



a:治疗基线 CT 检测结果;b:治疗后随访 1 年 CT 检测结果

图 4 1 例患者治疗前、后 CT 表现

3 讨 论

无法切除肝细胞性肝癌的预后是非常差的,肝动脉栓塞化疗提高了不能切除肝细胞肝癌的生存率,但是介入治疗后肿瘤常常通过门静脉或者建立侧支循环继续获取血液供应,而且对于体积较大的肿瘤病灶,常常需要多次介入治疗;由于抗癌化学性药物对正常肝实质也存在影响,因此,介入治疗同时增加了肝功能的损伤[1]。

手术切除能够改善早期肝癌的生存,但是常常由于肿瘤多灶性,门静脉侵犯,仅有 20%的可以接受手术治疗,因此,无法行手术切除的肝癌患者更多地选择即为局部治疗,放射治疗是肿瘤局部治疗的重要手段,专家估计大约有 70%的肿瘤患者术后需要接受放射治疗。放射治疗可以针对肿瘤周围获取血液供应的肿瘤进一步杀伤;同时,有些化疗药物可以作为放射治疗的增敏剂,因此,放射治疗联合介入治疗在亚洲区域成为肝癌的常见治疗方式。3D-CRT 是通过非共面高能射线束入射形状的调整,形成与靶区三维空间形状相符合的剂量分布。目前,该技术在原发性肝癌中的应用已逐步得到认可,已被多家肿瘤中心证实是安全、有效的治疗方法[2-9]。Kim 等[10]对 70 例无法手术切除、TACE 无效或无法行 TACE 治疗的 HCC 患者施行了 3D-CRT 治疗,结果显示 HCC 患者的有效率为 54.3%;合并门脉癌栓患者的有效率为 39%。肝脏属于晚反应组织,为减少放射性肝损伤的发生,建议采用常规分割模式,

总剂量以 40~60 Gy 为宜,由于 3D-CRT 采用多野照射技术,可能会产生更多的低剂量区,这不利于正常肝脏细胞的代偿性再生。因此,在优化放疗计划时,务必保留一部分正常肝组织不受照射,而不必刻意追求射野内剂量分布均匀[11],作者在治疗中遵循了这一意见。

传统的中药在肝癌的姑息治疗中显示一定的效果,鸦胆子油乳是一种从坚果中提炼的苦木内酯成分,溶于油乳中供静脉注射用,其抗癌活性主要与其所含的不饱和脂肪酸特别是油酸亚油酸有关,抗癌成分油酸对肿瘤细胞具有强烈的亲和性,通过抑制 DNA 合成、破坏细胞质线粒体而发挥抗肿瘤效应;鸦胆子油乳确有延长化疗药物在肝内停留时间、维持化疗药物毒性作用[12-15],因此,作者选择鸦胆子油乳为基础的介入治疗联合放射治疗肝癌。有研究报道单纯的中药或者放射治疗对多数肝癌患者并不是最佳的治疗选择,考虑涉及医学伦理问题,因此,在本研究中没能设立单独鸦胆子油乳或者放射治疗组做对照,这也成为本研究的不足之处。

此研究治疗的部分患者生活超过 3 年,Child-Pugh A 级比 B 级生活时间长,肝细胞性肝癌的预后与肝功能储备密切相关,作者的研究与先前文献报道一致[14];另一方面,治疗反应并不影响预后,但是放疗后的 3 个月消退情况能反应肝癌生存预后,其可能原因:(1) 部分放疗后肿瘤消退需要一段相对长的时间,导致这部分生存期相对长;(2) 少数放疗后由于对正常肝组织的损伤导致肝功能进行性恶化。

整个研究过程中,主要死亡原因是远处转移和肝功能衰竭,有 1 例患者因出现食管胃底静脉曲张破裂大出血而死亡,2 例在照射 42 Gy 后的放疗后 2~4 周发生放射性肝病,可能由于一般情况的早期恶化;尽管大部分患者没有出现临床明显的放疗诱发肝脏疾病和治疗相关的肝硬化,但为了降低放疗诱导的肝损伤,适当改变放射治疗策略,同时需要积极进行护肝是有必要的。此研究是基于鸦胆子油乳的 TACE 联合放射治疗肝癌的临床疗效观察,旨在肝癌的联合治疗提供一种可供参考的模式,也为肝癌的临床治疗提供临床循证医学的证据。本研究认为,介入联合放射治疗方案对提高存活率优于单纯介入治疗方案,但尚需大规模的随机临床研究进一步证实;同时,对治疗所引起的潜在不良反应及其耐受性尚需进一步临床研究来加以评估。

参考文献:

[1] 全毅,刘建刚,蔡悦成,等.经肝动脉化疗栓塞联合肿瘤间质治疗肝癌临床研究[J].重庆医学,2010,39(8):924-926.
[2] Park W, Lim DH, Paik SW, et al. Local radiotherapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 61(2): 1143-1150.
[3] Ben-Josef E, Normolle D, Ensminger WD, et al. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(34): 8739-8747.
[4] Hawkins MA, Dawson LA. Radiation therapy for hepatocellular carcinoma: from palliation to cure[J]. Cancer, 2006, 106(8): 1653-1663.
[5] Hata M, Tokuyue K, Sugahara S, et al. (下转第 243 页)

轻抑郁的程度。

本研究显示,患者脑卒中后抑郁程度越重,其神经功能缺损程度越重,ADL 也越差。表明神经功能缺损程度及 ADL 与卒中后抑郁的发生有显著相关性($P<0.01$)。而 PSD 组患者神经功能缺损程度及日常生活能力受损情况明显较非 PSD 组严重,提示抑郁症状可以加重患者的神经功能缺损程度及日常生活能力的依赖程度,并可影响其恢复。

参考文献:

- [1] 全国第四届脑血管病学术会议. 各类脑血管病诊断要点及脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准[J]. 中华神经科杂志,1996,29(6):379-383.
- [2] Tur BS,Gursel YK,Yavuzer G,et al. Prevalence of post-stroke depression in an Irish sample and its relationship with disability and outcome following inpatient rehabilitation[J]. Disabil Rehabil,2004,26(2):71-72.
- [3] Denollet J,Strik JJ,Lousberg R,et al. Recognizing increased risk of depressive co-morbidity after myocardial infarction:looking for 4 symptoms of anxiety-depression[J]. Psychother Psychosom,2006,75(6):346-348.
- [4] Berg A,Palomki H,Lehtihalmes M,et al. Post-stroke depression:an 18month follow-up[J]. Stroke,2003,34(1):138-143.
- [5] 孙凯. 卒中后抑郁的发病机制[J]. 吉林医学,2009,30(1):83-84.
- [6] Whyte EM,Mulsant BH. Post-stroke depression:epidemiology,pathophysiology,and biological treatment[J]. Biol

Psychiatry,2002,52(2):253-264.

- [7] Simis S,Nitrini R. Cognitive improvement after treatment of depressive symptoms in the acute phase of stroke[J]. Arq Neuropsiquiatr,2006,64(3):412-417.
- [8] Hackett ML,Yapa C,Parag V,et al. Frequency of depression after stroke. A systematic review of observational studies[J]. Stroke,2005,36(6):1330-1340.
- [9] Paul SL,Dewey HM,Sturm JW,et al. Prevalence of depression and use of an antidepressant medication at 5-years poststroke in the North East Melbourne Stroke Incidence Study[J]. Stroke,2006,37(11):2854-2855.
- [10] Tharwani HM,Yerramsetty P,Mannelli P,et al. Recent advances in poststroke depression[J]. Curr Psychiatry Rep,2007,9(3):225-231.
- [11] Carota A,Berney A,Aybek S,et al. A prospective study of predictors of poststroke depression[J]. Neurology,2005,64(3):428-433.
- [12] Theodoropoulou A,Metalinos IC,Ellou J,et al. Prolactin,cortisol secretion and thyroid function in patients with stroke of mild severity[J]. Horm Metab Res,2006,38(4):587-591.
- [13] Cumming TB,Collier J,Thrift AG,et al. The effect of very mobilisation after stroke on psychological well-being[J]. J Rehabil Med,2008,40(8):609-614.

(收稿日期:2011-08-09 修回日期:2011-10-22)

(上接第 240 页)

- Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with limited treatment options[J]. Cancer,2006,23(4):591-598.
- [6] Mornex F,Girard N,Beziat C,et al. Feasibility and efficacy of high-dose three-dimensional-conformal radiotherapy in cirrhotic patients with small-size hepatocellular carcinoma noneligible for curative therapies-mature results of the French phase II RTF-1 trial[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2006,66(4):1152-1158.
- [7] Krishnan S,Dawson LA,Seong J,et al. Radiotherapy for hepatocellular carcinoma:an overview[J]. Ann Surg Oncol,2008,15(4):1015-1024.
- [8] Dawson LA,Guha C. Hepatocellular carcinoma: radiation therapy[J]. Cancer J,2008,14(1):111-116.
- [9] Zeng ZC,Fan J,Tang ZY,et al. A comparison of treatment combinations with and without radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein and/or inferior vena cava tumor thrombus[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2005,61(3):432-443.
- [10] Kim IH,Takashima S,Hitotsuyanagi Y,et al. New quas-sinoids,javanicolides C and D and javanicosides B-F,from

seeds of brucea javanica[J]. J Nat Prod,2004,67(7):863-868.

- [11] Su BN,Chang LC,Park EJ,et al. Bioactive constituents of the seeds of brucea javanica[J]. Planta Med,2002,68(6):730-733.
- [12] Cuendet M,Pezzuto JM. Antitumor activity of bruceantin:an old drug with new promise[J]. J Nat Prod,2004,67(3):269-272.
- [13] Alisi A,Balsano C. Enhancing the efficacy of hepatocellular carcinoma chemotherapeutics with natural anticancer agents[J]. Nutr Rev,2007,65(6):550-553.
- [14] Kim TH,Kim DY,Park JW,et al. Three-dimensional conformal radiotherapy of unresectable hepatocellular carcinoma patients for whom transcatheter arterial chemoembolization was ineffective or unsuitable[J]. Am J Clin Oncol,2006,29(6):568-575.
- [15] 李德智,李光明,文世民,等. 三维适形放疗联用鸦胆子油乳注射液治疗放疗后复发食管癌 28 例[J]. 重庆医学,2011,40(2):170-173.

(收稿日期:2011-09-13 修回日期:2011-11-11)