临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001035

体部伽玛刀治疗原发性肝癌伴门静脉癌栓疗效分析

杨　怡，许明芳，熊艳丽，杨雪琴

（第三军医大学第三附属医院肿瘤中心，重庆　400042）

【摘　要】目的：探讨体部伽玛刀治疗原发性肝癌伴门静脉癌栓（portal vein tumor thrombosis，PVTT）的临床疗效。**方法**：在 64 例经 CT/MR 证实伴有 PVTT 的肝癌患者中，28 例未接受任何治疗，36 例针对癌栓行伽玛射线立体定向放疗，以 50%~70%等剂量曲线覆盖靶区边缘，分割照射剂量 3~5 Gy/次，5 次/周，共治疗 10 次，总照射剂量 30~50 Gy。并随访观察其近期疗效及生存率。**结果**：伽玛刀治疗组癌栓治疗有效率（objective response rate，ORR）为 63.9%，其中完全缓解（complete response，CR）9 例（25%），部分缓解（partial response，PR）14 例（38.9%），疾病稳定（stable disease，SD）6 例（16.7%），疾病进展（progressive disease，PD）7 例（19.4%）。患者 1 年生存率为 36.1%，2 年生存率为 8.3%，中位生存期为 10 个月。而未治疗组病灶稳定 3 例（10.7%），进展 25 例（89.3%），1 年和 2 年生存率均为 0，中位生存期为 3 个月。**结论**：伽玛刀治疗原发性肝癌伴 PVTT 安全有效、毒副反应轻，能延长患者生存期。

【关键词】原发性肝癌；门脉癌栓；伽玛刀

【中图分类号】R735.7　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2015-11-29

Efficacy of gamma ray treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis

Yang Yi, Xu Mingfang, Xiong Yanli, Yang Xueqin

(*Cancer Center, Daping Hospital, Third Military Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the effect of gamma knife radiosurgery on primary hepatic carcinoma with portal vein tumor thrombosis(PVTT). ***Methods***: Totally 64 unrecsectable patients with PVTT diagnosis by CT/MR scan were reviewed; 28 patients did not receive any treatment and other 36 patients were treated with gamma knife stereotaxis radiation therapy. A total of 30-50 Gy dose was prescribed to 50%-70% isodose line and performed in 10 fractions of 3-5 Gy each time. The short-term herapeutic effects and survival time was observed. ***Results***: In gamma knife treatment group, 9 patients(25%) achieved complete response(CR), 14(38.9%) achieved partial response(PR), 6(16.7%) had stable disease(SD) and 7 patients(19.4%) had progressive disease(PD). The objective response rate(ORR) was 63.9%. The overall survival rates of 1 year and 2 years were 36.1% and 8.3% respectively, with a median survival time of 10 months. In non-treatment group, 3 patients(10.7%) achieved a SD and 25(89.3%) achieved a PD. The 1 year and 2 years survival rates were 0, with a median survival time of 3 months. ***Conclusion***: Gamma knife radiosurgery, which has mild adverse reaction and can prolong the survival time is a safe and effective method for primary hepatic carcinoma with portal vein tumor thrombosis.

【Key word】primary hepatic carcinoma; portal vein tumor thrombus; gamma ray treatment

原发性肝癌是我国常见的消化系统恶性肿瘤，居恶性肿瘤病死率的第 2 位。它容易侵犯门静脉导致癌栓形成，而门静脉癌栓（portal vein tumor thrombosis，PVTT）是中晚期肝癌的常见并发症，也是影响肝癌患者预后的危险因素之一。肝癌合并 PVTT 的发生率相当高，临床资料显示为 60%~90%，即使在肝脏原发病灶直径<2 cm 的小肝癌中，其发生率也可高达 37%[1]。未经治疗的 PVTT 患者预后极差，文献报道中位生存期仅 2.7 个月[2]。PVTT 目前仍是晚期肝癌患者的治疗难点，近年来随着放射治疗技术的

作者介绍：杨　怡，Email：yangyicq@outlook.com，研究方向：消化道肿瘤。

通信作者：杨雪琴，Email：yangxueqin@hotmail.com。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20161027.1006.014.html（2016-10-27）

提高，肿瘤的精准放疗在临床应用中取得了一定的疗效。为探讨体部伽玛刀在治疗原发性肝癌伴 PVTT 的临床价值及疗效，本文回顾性分析了 2004年 3 月至 2012 年 8 月期间在我院接受伽玛刀治疗的 64 例原发性肝癌伴 PVTT 患者资料，现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本文的研究对象为我院 2004 年 3 月至 2012 年 8 月期间收治的 64 例原发性肝癌合并 PVTT 患者，按接受伽玛刀治疗与否分为治疗组与非治疗组。诊断依据为穿刺活检病理学结果、临床表现、血清甲胎蛋白水平、CT 或 MR 影像学资料。男性患者 51 例，女性患者 13 例，年龄 30~67 岁。肝脏原发病灶直径<5 cm 者 38 例，肝脏原发病灶直径≥5 cm 者 26 例。所有 PVTT 均经 CT/MR 扫描证实，其中位于门脉主干的有29 例，分支 35 例（右支 19 例，左支 16 例）。ECOG 评分为 0~1 分的有 55 例，2 分的有 9 例。AFP 阳性者 58 例，阴性者 6例，根据 Child-Pugh 肝功能分级，A 级 46 例，B 级 18 例。2 组患者的基本情况、肿瘤大小、PVTT 的部位、肝功分级等一般资料相比无统计学差异（P>0.05），具有可比性（表 1）。

表 1 患者的一般情况

Tab.1 General condition of patients

项目	未治疗组	治疗组	χ^2/t 值	P 值
性别			0.185	0.667
男（n,%）	23(82.14)	28(77.78)		
女（n,%）	5(17.86)	8(22.22)		
年龄（岁，$\bar{x}\pm s$）	52.14±8.94	51.36±9.05	0.345	0.732
ECOG 评分			0.593	0.683
0~1（n,%）	23(82.14)	32(88.89)		
2（n,%）	5(17.86)	4(11.11)		
肿瘤大小（cm）			1.581	0.209
<5（n,%）	17(60.72)	21(58.33)		
≥5（n,%）	11(39.29)	15(41.67)		
PVTT 位置			0.035	0.983
主干（n,%）	13(46.43)	16(44.44)		
右支（n,%）	8(28.57)	11(30.56)		
左支（n,%）	7(25.00)	9(25.00)		
AFP 水平			0.292	0.914
阳性（n,%）	26(92.86)	32(88.89)		
阴性（n,%）	2(7.14)	4(11.11)		
Child-Pugh 分级			0.070	0.945
A 级（n,%）	20(71.43)	26(72.23)		
B 级（n,%）	8(28.57)	10(27.78)		

1.2 治疗方法

使用深圳奥沃公司生产的 OUR-QGD 型立体定向体部伽玛射线放射治疗系统。治疗分定位、规划、摆位、照射四步进行。患者平卧于内置负压袋的三维坐标立体定向定位体架中，抽真空成型固定躯体，训练患者平静呼吸，束腹带限制呼吸运动，以减少肝脏运动幅度，经螺旋 CT 以 3~5 mm 层距连续扫描病变区域，分别记录 N 型尺值和患者体表标记点的X、Y、Z 坐标参数，并将获得的相关图像及数据输入治疗计划系统行三维立体重建。根据肿瘤形态、大小、脏器运动幅度及摆位误差等勾画肿瘤靶区、临床靶区和计划靶体积，避开重要器官（脊髓、胃、十二指肠、胰腺、肾脏等）制定放射治疗计划及调整剂量分布。治疗组 36 例患者均按计划完成放射治疗：50%~70%等剂量曲线覆盖 PVTT 边缘，处方剂量 3~5 Gy，每天治疗 1 次，连续治疗 5 d 后休息 2 d，照射总次数 10 次，照射总剂量 30~50 Gy。而未治疗组仅对患者行保肝、止痛等姑息处理。

1.3 疗效与毒性评价

治疗结束后 1 个月行 CT 增强或 MR 扫描检查，按 RECIST 实体瘤的疗效评价标准评定体部伽玛刀治疗癌栓的近期疗效。完全缓解（complete response，CR）：所有癌栓病灶消失；部分缓解（partial response，PR）：基线癌栓病灶长径总和缩小 30%；进展（progressive disease，PD）：基线癌栓病灶长径总和增加 20%及其最小绝对值增加 5 mm 或出现新的癌栓病灶；稳定（stable disease，SD）：基线癌栓病灶长径总和有缩小但未达完全缓解或有增加但未达进展。毒性反应遵照 RTOG /EORTC 晚期放射损伤分级标准。治疗结束后第 1 年每 1~3 个月随访 1 次，自治疗开始之日起计算生存期。所有患者在治疗过程中均动态监测血常规、生化、肝肾功及甲胎蛋白变化情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。正态分布计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，进行两独立样本 t 检验；计数资料以百分比（%）表示，进行两独立样本率的卡方检验；对于两组独立样本等级资料的比较采用 Mann-Whitney 秩和检验；用 Kaplan-Meier 绘制各组患者的生存曲线，并采用 Log-Rank 检验两组生存时间的差异性。检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 随访

全组病例随访至 2015 年 1 月，从治疗开始计算生存时间，随访期为 4~36 个月，随访率 100%。

2.2 疗效分析

伽玛刀治疗组癌栓 CR 9 例（25%），PR 14 例（38.9%），SD 6 例（16.7%），PD 7 例（19.4%），有效率（CR+PR）63.9%。患者 1 年生存率为 36.1%，2 年生存率为 8.3%，中位生存期为 10个月。未治疗组病灶 SD 3 例（10.7%），PD 25 例（89.3%），1 年和 2 年生存率均为 0，中位生存期为 3 个月（表 2、图 1）。2 组差别具有统计学意义（P<0.05）。死亡主要原因为肿瘤未控、消化道大出血、肝功能衰竭和远处转移等（表 3）。

表 2 2 组生存率比较

Tab.2 Comparison of the survival rates between two groups

分组	1年生存率(%)	2年生存率(%)	χ^2 值	P 值
未治疗组	0.0	0.0	35.314	0.000
治疗组	36.1	8.3		

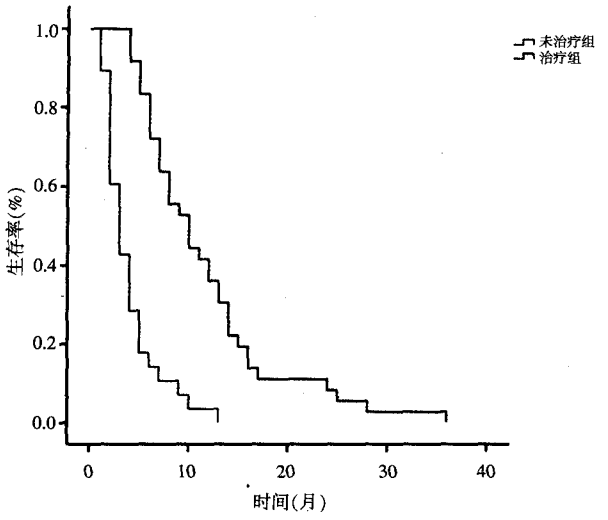


图 1 Kanplan-meier 法计算总生存曲线

Fig.1 Overall survival curve calculated by Kanplan-meier method

表 3 近期疗效分析（n,%）

Tab.3 Short-term curative effect of patients（n,%）

分组	CR	PR	SD	PD	秩均值	P 值
未治疗组	0(0)	0(0)	3(10.7)	25(89.3)	46.300	0.000
治疗组	9(25)	14(38.9)	6(16.7)	7(19.4)	21.760	0.000

2.3 不良反应

依据 RTOG /EORTC 晚期放射损伤分级标准，在伽玛刀治疗期间患者出现白细胞降低Ⅰ度 2 例(5.6%)、Ⅱ度 2 例(5.6%)，血小板降低Ⅰ度 2 例(5.6%)、Ⅱ度 1 例(2.8%)，上消化道急性反应Ⅰ度 6 例(16.7%)、Ⅱ度 5 例(13.9%)，肝功能异常Ⅰ度 6 例(16.7%)、Ⅱ度 3 例(8.3%)，上述不良反应经积极对症处理后好转。所有患者均顺利完成放疗，未出现消化道穿孔出血、Ⅲ度以上骨髓抑制及典型放射性肝病变(表4)。

表 4 不良反应

Tab.4 Acute toxicity

不良反应	分级(n,%)			
	0级	1级	2级	3~4级
上消化道急性反应	25(69.4)	6(16.7)	5(13.9)	0(0)
白细胞异常	32(88.9)	2(5.6)	2(5.6)	0(0)
血小板异常	33(91.7)	2(5.6)	1(2.8)	0(0)
肝功异常	27(75.0)	6(16.7)	3(8.3)	0(0)

3 讨 论

中晚期原发性肝癌患者常因癌栓侵及门静脉主干而丧失根治性治疗机会，预后差。癌栓不仅可导致癌细胞经门脉系统向肝内扩散转移，而且阻塞门静脉使其血流受阻，引起门静脉高压，继而引发食管胃底静脉曲张破裂出血和顽固性腹水，甚至导致肝功能衰竭、死亡。Cabibbo 等[3]在 1 项关于未经治疗的原发性肝癌患者的生存期限的随机临床试验荟萃分析中显示，PVTT 是影响患者不良预后的独立因素之一。而多项研究结果也证实在同等治疗条件下，伴有癌栓的患者生存期均明显低于无癌栓者[4]。

如何处理 PVTT 是提高肝癌患者疗效的主要障碍。手术切除虽然是目前治疗 PVTT 的有效方法之一，但能耐受手术切除的患者不到 10%，且因微小癌栓的存在和手术取栓过程中可能造成的癌细胞脱落，常导致术后复发致使疗效不佳[5-8]。肝动脉化疗栓塞术（transcatheter arterial chemoembolization，TACE）也是临床应用较多的一种治疗方法，单一采用 TACE 治疗晚期肝癌合并 PVTT 患者虽然取得一定疗效，但效果远不及预期。TACE 治疗后瘤体和 PVTT 内碘油沉积的情况及瘤体内供血动脉被碘油栓塞的程度是影响患者疗效的重要因素，因为有效的碘油沉积和动脉血流阻断才能有效控制原发肿瘤和癌栓。而临床上 TACE 术后 PVTT 内碘油沉积情况并不十分理想，能达到完全填塞的很少，或许与癌栓的供血方式除肝动脉以外还有胆管周围毛细血管丛参与有关[9]。对于伴有肝功严重受损及门静脉主干已被完全阻塞的癌栓患者，临床上多不建议再行介入栓塞治疗，若在门脉受阻后肝动脉再被栓塞，肝脏完全缺乏血供，可引起肝组织坏死、肝功能衰竭。

从临床放射生物学角度而言，肝癌细胞属早反应组织（α/β>10 Gy），是放射敏感肿瘤[10]。但由于肝细胞的耐受剂量小于肝癌细胞的根治剂量，而常规放疗因照射体积较大，对肝功能损伤大，患者多难以耐受高剂量照射，治疗效果不佳[11]。虽然近年来有不少文献报道证实放疗同样对 PVTT 有效，但其疗效同样受肝细胞最大耐受剂量和严重不良反应的限制[12]。近年来随着立体定向放疗技术的发展及在

临床上的广泛应用，改变了常规放疗在肝癌患者剂量设定中左右为难的现状，为 PVTT 的治疗提供了一个新的途径。

伽玛刀是立体定向放射治疗的一种特殊形式，与普通放射治疗相比，其突出的优势是采用旋转聚焦原理，使装在旋转式源体上的 30 个钴放射源围绕肿瘤病灶中心做锥面旋转聚焦运动，由于伽玛射线束经非固定路径穿越健康组织将高能射线聚焦至肿瘤，能显著提高靶区病灶单次高剂量，而每单位体积的健康组织由于只受到瞬时照射，受照射剂量小，放射相关损伤明显降低，在健康组织得以保护的同时，提高治疗增益比和肿瘤局部控制率。而高剂量照射野与靶区形态高度维持一致，尤其适用于立体形态不规则或周围毗邻重要脏器的 PVTT 患者。

本文回顾性分析资料显示，在 36 例接受伽玛射线立体定向放疗的患者中，CR 9 例(25%)，PR 14 例(38.9%)，SD 6 例(16.7%)，PD 7 例(19.4%)，治疗 ORR 为 63.9%。患者 1 年生存率为 36.1%，2 年生存率为 8.3%，中位生存期为 10 个月。疗效与文献[13-15]报道稍有差异，可能与患者癌栓类型、肝内原发病灶大小、数量、体力评分和后续治疗方式选择不同有关。在治疗期间部分患者出现低热、乏力、胃肠道不适、白细胞下降以及肝功能轻度损害等放疗常见不良反应，但经积极对症处理后均好转。全组病例无消化道穿孔出血、Ⅲ度以上骨髓抑制及典型放射性肝病变等严重毒副反应出现。

综上所述，伽玛刀治疗原发性肝癌伴 PVTT 具有较好的临床疗效，与常规放疗相比，治疗时间短，靶区剂量高度集中，对周围正常组织损伤小，患者不良反应较轻，耐受性好，能有效改善疾病出现的相关不适症状，延长患者生存期。但如何进一步根据癌栓类型、原发灶肿瘤大小、肝功分级等不同因素制定个体化放疗剂量，并且适时联合其他局部或全身治疗以提高近远期疗效，仍需进一步通过大量临床实践进行探索。

参 考 文 献

[1] 陆婉玲，党亚正. 原发性肝癌并门静脉癌栓的研究现状[J]. 西北国防医学杂志，2009，30(2)：129-131.

[2] Llovet JM，Bustamante J，Castells A，et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma：rationale for the design and evaluation of therapeutic trials[J]. Hepatology，1999，29(1)：62-67.

[3] Cabibbo G，Enea M，Attanasio M，et al. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology，2010，51(4)：1274-1283.

[4] 曾昭冲，汤钊猷，樊 嘉，等. 肝细胞癌伴门静脉/下腔静脉癌栓接受与不接受放射治疗的比较[J]. 癌症进展，2006，4(4)：248-251.

[5] 郭荣平，陈敏山，林小军，等. 取栓术和栓塞化疗在提高合并门静脉癌栓肝癌手术疗效中的意义[J]. 中华肝胆外科杂志，2000，5(5)：374-376.

[6] Poon RT，Fan ST，Ng IO，et al. Prognosis after hepatic resection for stage IVA hepatocelluar carcinoma：a need for reclassification[J]. Ann surg，2003，237(3)：376-383.

[7] Shi J，Lai EC，Li N，et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. Ann Surg Oncol，2010，17(8)：2073-2080.

[8] Yoshidome H，Takeuchi D，Kimura F，et al. Treatment strategy for hepatocellular carcinoma with major portal vein or inferior vena cava invasion：a single institution experience[J]. J Am Coll Surg，2011，212(5)：796-803.

[9] Luo J，Guo RP，Lai EC，et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis：a prospective comparative study[J]. Ann Surg Oncol，2011，18(2)：413-420.

[10] Zeng ZC，Jiang GL，Wang GM，et al. DNA-PKcs subunits in radiosensitization by hyperthermia on hepatocellular carcinoma hepG2 cell line[J]. World J Gastroenterol，2002，8(5)：797-803.

[11] Yamada K，Soejima T，Sugimoto K，et al. Pilot study of local radiotherapy for portal vein tumor thrombus in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Jpn J Clin Oncol，2001，31(4)：147-152.

[12] Kamiyama T，Nakanishi K，Yokoo H，et al. Efficacy of preoperative. radiotherapy to portal vein tumor thrombus in the main trunk or first branch in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Int J Clin Oncol，2007，12(5)：363-368.

[13] 杨远游，程海明，穆晓峰，等. 伽马刀治疗 31 例原发性肝癌门脉和/或下腔静脉癌栓临床观察[J]. 现代肿瘤医学，2014，11(4)：1130-1133.

[14] 蔡树华，张东成. 伽玛刀治疗门静脉癌栓 32 例疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志，2011，14(1)：60-61.

[15] 赵 岩，王建国，宋海峰，等. 伽玛刀治疗原发性肝癌伴门脉癌 30 例[J]. 武警医学，2007，18(9)：684-685.

（责任编辑：冉明会）