

· 论 著 ·

## 三维适形放疗联合奥沙利铂化疗治疗肝转移瘤的临床观察

周诚忠, 闻炳基, 夏炎春, 夏海波, 张力彬

**[摘要]** **目的** 分析三维适形放疗(three-dimensional conformal radiotherapy 3-DCRT)联合奥沙利铂化疗治疗肝转移瘤的临床疗效。**方法** 30 例肝转移瘤静脉滴入奥沙利铂  $130 \text{ mg/m}^2$ , 第 1 天静脉滴入; 5-氟尿嘧啶  $300 \text{ mg/m}^2$  和亚叶酸钙  $200 \text{ mg/m}^2$  第 1~5 天静脉滴入, 间隔 3 周重复, 共 2 个疗程。同步进行三维适形放疗, 设 4~6 个弧形或非共面适形固定野照射, 参考剂量曲线选定为 80%。放疗处方剂量 45~55 Gy, 中位剂量 50 Gy, 3~4 Gy/次, 3 次/周。**结果** 治疗后 3~6 个月内复查增强 CT 或 MRI, 30 例中, 3 例完全缓解(CR), 16 例部分缓解(PR), 7 例无变化(NC), 4 例恶化(PD), 总有效率(CR + PR) 为 63.3%, 肿瘤局部控制率为 78.5%, 中位生存期 15 个月, 1、2、3 年生存率分别为 65.3%、31.1% 和 10.6%, 全组无严重并发症发生。**结论** 三维适形放疗联合奥沙利铂治疗肝转移瘤能提高肿瘤局部照射剂量和增加肿瘤局部控制率, 是一种安全、有效的治疗手段。

**[关键词]** 肝脏肿瘤; 三维适形放疗; 奥沙利铂

**[中图分类号]** R735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2011)01-0045-03

### Effects of three-dimensional conformal radiotherapy combined with oxaliplatin on patients with liver metastases cancer

ZHOU Cheng-zhong, WEN Bing-ji, XIA Yan-chun, XIA Hai-bao, ZHANG Li-bin. Department of Radiotherapy, 113 Hospital of PLA, Ningbo 315040, Zhejiang, China

**[Abstract]** **Objective** To observe the clinical efficacy of three-dimensional conformal radiotherapy (3-DCRT) combined with oxaliplatin (L-OHP) on patients with liver metastases cancer. **Methods** 30 patients with liver metastases cancer received L-OHP  $130 \text{ mg/m}^2$ , D1 iv drip. 5-FU  $300 \text{ mg/m}^2$  and CF  $200 \text{ mg/m}^2$  with iv drip on D1-5 was given in two cycles (Twenty-one days as one cycle). 30 patients received 3-DCRT (45-55 Gy/8-12f, 3-4 Gy/f, 3f/w, prescribed at the 80% isodose). **Results** CT or MRI were performed 3-6 months after radiotherapy. 3 patients were CR, 16 were PR, 7 were NC and 4 were PD. The overall response rate (CR + PR) was 63.3%. The 1-, 2-, and 3-year survival rates were 65%, 31% and 10% respectively. The median survival duration was 15.0 months. No serious complication was observed in the course. **Conclusion** 3DCRT combined with oxaliplatin-L-OHP, 5-FU and CF is an effective and safe treatment modality for liver metastases cancer. It can improve life quality and prolonging survival time of patients as well.

**[Key words]** liver cancer; three-dimensional conformal radiotherapy; oxaliplatin

肝脏是恶性肿瘤易发生转移的器官之一, 随着近几年恶性肿瘤的发病率逐年升高, 肝转移瘤已成为临床常见和多发肿瘤。由于多种原因仅有 10%~20% 的患者在发现时能够手术切除, 而绝大多数患者没有手术切除的机会<sup>[1]</sup>。对于这些患者临床上大多采用姑息性治疗<sup>[2]</sup>。随着三维适形放疗(three-dimensional conformal radiotherapy 3-DCRT)技术和影像学发展及化疗新药的广泛临床应用, 放化

疗综合治疗在肝转移瘤治疗中已占有越来越重要的地位。本研究回顾性分析我科 2001 年 2 月至 2007 年 9 月应用 3-DCRT 联合奥沙利铂治疗肝转移瘤 30 例, 临床效果良好, 现报告如下。

#### 1 对象与方法

**1.1 对象** 本组男 18 例, 女 12 例; 年龄 32~72 岁, 中位年龄 55 岁。原发肿瘤来源胃癌 6 例, 结肠癌 8 例, 直肠癌 10 例, 乳腺癌 3 例, 胰腺癌 2 例, 食管癌 1 例。肝右叶转移 13 例, 肝左叶转移 12 例, 左右叶同时转移 5 例。多发转移(含腹膜后淋巴结

作者简介: 周诚忠(1968-), 男, 浙江宁波人, 本科, 副主任医师, 从事肿瘤放射治疗工作

作者单位: 315040 浙江宁波, 解放军 113 医院放疗科

转移)12 例,其中转移灶 4 个 5 例,3 个 4 例,2 个 3 例,病灶最大为 7 cm × 6 cm × 3 cm,最小为 1.5 cm × 1.5 cm × 1 cm,其余为单发病灶。所有病例均经病理学确诊,肝转移经 B 超或 CT、MRI 确诊,并排除原发性肝癌。卡氏评分 70~90,中位值 80,肝、肾功能及血常规正常。

**1.2 放疗治疗** 利用真空垫将患者固定于立体定向体部框架内,进行 CT 增强螺旋扫描,层厚 5 mm,扫描时嘱患者平静呼吸。获取定位图像后将图像传输至 TPS 工作站,在三维治疗计划系统内勾画出病灶及重要功能器官的轮廓。仔细勾画出大体肿瘤体积(GTV),临床靶体积(CTV),计划靶体积(PTV)。水平面 PTV 较 CTV 外放 5 mm,头足轴向 PTV 较 CTV 外放 8~10 mm,共面或非共面设 4~6 个野,采用挡铅适形技术,取 80% 的等剂量曲线使完全包括 PTV,通过剂量-体积直方图(DVH)评估治疗方案。分割方式:3~4 Gy/次,3 次/周,适形放疗总剂量为 45~55 Gy。

**1.3 化学治疗** 30 例在放疗开始的第 1 天,奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup>,第 1 天于 2 h 内静脉滴入;第 1~5 天 5-氟尿嘧啶 300 mg/m<sup>2</sup> 和亚叶酸钙 200 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴入。间隔 3 周重复,共 2 个疗程。全部放化疗结束后 20 例服用卡培他滨 2~3 个周期,650 mg/m<sup>2</sup>,2 次/d。

**1.4 评定疗效标准** 根据 WHO 实体瘤的近期疗效标准评价<sup>[3]</sup>,完全缓解(CR):可见病灶完全消失,至少维持 4 周以上。部分缓解(PR):肿块缩小 > 50%,维持 4 周以上,无新病灶出现,无任何病灶的增长恶化。无变化(NC):肿块缩小 < 50% 或增大 < 25%,无新的病灶出现。恶化(PD):肿块增大 > 25% 或出现新病灶。

## 2 结果

**2.1 近期疗效** 全部患者均顺利完成治疗,26 例在治疗 2~3 周后有不同程度的症状改善,生活质量有所提高,卡氏评分增加。治疗后 3~6 个月内复查增强 CT 或 MRI,30 例中,3 例达 CR,16 例达 PR,7 例达 NC,4 例为 PD,总有效率(CR + PR)为 63.3%,肿瘤局部控制率为 78.5%。

**2.2 生存率** 治疗结束后每 2~3 个月随访一次,随访 6~50 个月,中位随访 16 个月,随访率为 100%。采用 Kaplan-Meier 法计算生存率。生存时间从患者接受三维适形放射治疗结束到死亡或末次随访为止。1、2、3 年生存率分别为 65.3%、31.1% 和 10.6%,中位生存期 15 个月。

**2.3 不良反应** 主要为骨髓抑制:血白细胞减少;消化道症状:恶心、呕吐、腹泻等。3 例白细胞减少严重,经集落细胞刺激因子对症治疗后好转。1 例发生丙氨酸氨基转移酶和胆红素 I~II 度升高,碱性磷酸酶升高 1 倍,经保肝治疗后恢复正常。全组病例无放射性肝损伤或放射性肝病发生。

## 3 讨论

临床恶性肿瘤患者发生肝转移十分常见,因原发肿瘤及肝脏自身特殊性,使肝转移癌手术切除率较低。过去曾认为肝脏组织对放射耐受性差,而小剂量的常规外照射对肝转移癌的治疗作用又极为有限,故长期以来肝脏被列为不宜放疗器官<sup>[4]</sup>。三维适形放射治疗充分利用现代加速器技术、计算机技术和影像学技术,对病变和剂量进行精确定位和定量,使放疗进入了精确定位、精确摆位和精确治疗的新阶段<sup>[5]</sup>。目的是提高放射治疗增益比,最大限度地使放射剂量集中到病变区,杀灭肿瘤组织而使周围正常组织和器官少受或免受不必要的照射<sup>[6]</sup>,比常规外照射显示了更大的优越性。根据有关研究发现肝转移癌是开展适形放疗的理想器官,这是因为肝癌常规放疗的疗效差,同时它又是一再生能力极强的大器官,小的局部高剂量聚焦照射能有效摧毁肝转移病灶,而肝功能不受影响<sup>[7]</sup>。3-DCRT 技术的临床应用已为肝转移癌患者的治疗开辟了新的领域。同时近年来开发的新药奥沙利铂是第三代铂类化疗药,以 DNA 为作用靶点,机制与顺铂相同,铂原子与 DNA 形成链内交联、链间交联及蛋白质交联,使 DNA 损害。由于奥沙利铂的化学结构不同于顺铂,顺铂中的氨基被 1,2-二氨基环己烷基团代替,故 1,2-二氨基环己烷基团代替比氨基 4 与 DNA 结合速率快 10 倍以上,且结合牢固作用强。链内复合体破坏 DNA 功能,可与 5-FU 协同干预 DNA 合成,两者联合应用有互补协同作用。奥沙利铂比顺铂有更广谱的抗癌活性,与顺铂无交叉耐药<sup>[8]</sup>。因此,为提高无法手术的转移性肝癌的疗效,进一步杀灭残存的肿瘤细胞,三维适形放射治疗与化疗的结合已成为该领域热点。本组病例结果显示总有效率(CR + PR)为 63.3%,肿瘤局部控制率为 78.5%,中位生存期 15 个月,1、2、3 年生存率分别为 65.3%、31.1% 和 10.6%,全组无严重并发症发生。作者认为放疗结合化疗提高转移性肝癌患者疗效的机理主要有:①放化疗能使肝肿瘤负荷下降,肿瘤体积缩小;②残存的瘤细胞血供改善后,放射敏感性提高,有利于提高放射治疗的疗效;③肿瘤体积缩小后,

PTV 亦缩小,瘤周肝组织受高剂量照射的体积减少,有利于保护肝组织;④高剂量放疗可阻断门静脉供血及代偿供血,交替治疗可减少瘤细胞对治疗的抗拒性。

本研究初步表明三维适形放疗联合奥沙利铂为主的化疗治疗肝转移癌,能提高肿瘤局部照射剂量和增加肿瘤局部控制率,疗效明显优于常规放疗,且安全性高,不良反应少,为肝转移癌患者的治疗开辟了新的领域。对于如何最正确界定治疗靶区、最佳的分割方式和总剂量等问题还有待今后进一步明确。

#### 【参考文献】

- [1] 闫东,李槐,魏文强,等.经肝动脉介入治疗肝转移癌的疗效分析[J].中华消化外科杂志,2009,8(2):107-109.
- [2] 张宗明.中晚期肝癌治疗方法的选择[J].中国现代普通外科

进展,2008,11(1):4-6.

- [3] 孙燕,石远凯.临床肿瘤内科手册[M].5版.北京:人民卫生出版社,2009:526-527.
- [4] 罗政,饶建,殷蔚伯,等.放疗在原发性肝癌治疗中地位和现状[J].中华放射肿瘤学杂志,2006,15(4):345-346.
- [5] 梁军,冯勤付,张可,等.三维适形放疗与常规放疗剂量学优势的比较[J].临床肿瘤学杂志,2006,11(11):814-817.
- [6] 殷蔚伯,谷铎之,刘泰福,等.肿瘤放射治疗学[M].4版.北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,2008:153-156.
- [7] 周陈华,陈华津,王晓云,等.中晚期肝癌三维适形放疗的临床观察[J].中华放射肿瘤学杂志,2005,14(2):129-130.
- [8] 周文丽,考军,于长青,等.奥沙利铂联合亚叶酸钙和5-氟尿嘧啶治疗晚期肝转移癌30例近期疗效观察[J].肿瘤防治杂志,2005,12(5):399.

(收稿日期:2010-08-27;修回日期:2010-09-06)

(本文编辑:黄攸生;英文编辑:王健东)

## 欢迎订阅《临床肿瘤学杂志》

《临床肿瘤学杂志》是国家新闻出版总署和解放军总政治部批准创办的肿瘤专业学术期刊,是中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、中国生物医学核心期刊和 CSCO 团体会员期刊,已被“万方数据-数字化期刊群”、“中国核心期刊(遴选)数据库”、“中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)”、“中国期刊全文数据库(CJFD)”、“中文科技期刊数据库”、“中文生物医学期刊文献/会议论文数据库”等多家数据库收录,还被国际著名的检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts,CA)、《乌利希国际期刊指南》(Ulrich's International Periodicals Directory)及波兰《哥白尼索引》(Index Copernicus,IC)收录。

本刊以“突出临床,兼顾基础,中西并蓄”为办刊特色,主要刊登肿瘤临床研究领域的最新研究成果和经验,国内外的最新研究动态与进展,以及与临床密切相关的基础研究等内容。主要栏目有:专家论坛、论著、临床应用、综述与讲座、指南解读、短篇报道、病例讨论、简讯等。读者对象为广大的肿瘤工作者和相关的医药卫生人员。本刊不仅是广大读者获取新信息的窗口,也是广大作者施展才华的舞台。自2009年5月1日起本刊已正式启用网站在线投稿系统,广大读者和作者均可自由浏览本刊网站,并可免费下载本刊最新各期各栏目的部分文献全文,登陆网站:www.lczlx.com,我们期待您的积极参与。

本刊为月刊,大16开本,96页,激光照排,随文插放彩图,印刷装帧精美,国内外公开发行。标准刊号:ISSN 1009-0406, CN 32-1577/R, 邮发代号:28-267(国内), BM8600(国际)。每期定价10元(包括邮寄费),全年120元。全国各地邮局均可订阅,漏订者直接汇款至南京市杨公井34标34号《临床肿瘤学杂志》编辑部补订。邮编:210002,电话:025-84400143、80864363,传真:025-84400143, E-mail: lczlx@vip.163.com、lczlx@csc.org.cn。

《临床肿瘤学杂志》编辑部