

体部伽马刀治疗结肠癌患者肝肺转移灶临床疗效观察

李妍^{1,2}, 刘虎^{1*}, 胡宗涛²

(¹安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科, 安徽 合肥 230022; ²解放军第105医院肿瘤科, 安徽 合肥 230031)

[摘要] 目的:探讨体部伽马刀治疗结肠癌患者肝肺转移灶的临床疗效。方法:选取2009年1月~2011年1月解放军第105医院收治的58例发生肝肺转移的结肠癌患者,随机将其分成对照组和观察组,其中对照组28例共113个转移灶,采用单纯全身化疗治疗,观察组30例共116个转移灶,采用体部伽马刀治疗。治疗结束后比较两组患者的近期疗效,1年、2年和3年局控率和生存率、血清癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)的变化情况以及两组患者的不良反应情况。结果:观察组患者总缓解率(84.5%)明显高于对照组患者(49.6%)($P < 0.05$);观察组患者治疗后血清CEA浓度(3.8 ± 1.3)ng/mL明显低于对照组患者(7.3 ± 3.2)ng/mL($P < 0.05$);观察组患者的1年(96.7%)、2年(90.0%)、3年(86.7%)局控率明显高于对照组患者(85.7%、64.3%和35.7%, $P < 0.05$);观察组患者的1年(73.3%)、2年(36.7%)、3年(20.0%)生存率明显高于对照组患者(64.3%、28.6%和7.1%, $P < 0.05$);观察组患者消化道反应、血液学毒性以及肝肾毒性发生率(20.0%、13.3%和6.7%)明显低于对照组患者(64.3%、50.0%和35.7%, $P < 0.05$)。结论:体部伽马刀治疗结肠癌患者肝肺转移灶临床疗效显著,安全有效,值得临床推广应用。

[关键词] 伽马刀;结肠癌;肝肺转移;血清癌胚抗原

[中图分类号] R735.3+5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)06-833-04

doi:10.7655/NYDXBNS20150614

The clinical efficacy of colon cancer patients with liver and lung metastases by body gamma knife

Li Yan^{1,2}, Liu Hu^{1*}, Hu Zongtao²

(¹Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022; ²Department of Oncology, No.105 Hospital of PLA, Hefei 230031, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical efficacy of colon cancer patients with liver and lung metastases by body gamma knife. **Methods:** During January 2009 to January 2011, 58 cases of colon cancer patients with liver and lung metastases in our hospital were randomly divided into the control group and the observation group. A total of 28 patients with 113 metastases in the control group were treated with systemic chemotherapy alone, and 30 patients with 116 metastases in the observation group were treated with body gamma knife treatment. After treatment, recent therapeutical effect, one year, two year and three-year local control rates and survival rates, serum carcino-embryonic antigen(CEA) and adverse changes of the two groups were compared. **Results:** The overall response rate(84.5%) of the observation group was significantly higher than that of the control group(49.6%)($P < 0.05$). The serum CEA concentrations(3.8 ± 1.3 ng/ml) after treatment of the observation group was significantly lower than that of the control group(7.3 ± 3.2 ng/ml)($P < 0.05$). The local control rates of one year(96.7%), two years(90.0%), three years(86.7%) of the observation group were significantly higher than those of the control group(85.7%, 64.3% and 35.7%)(all $P < 0.05$). The survival rates of one year(73.3%), two years(36.7%), three years(20.0%) of the observation group were significantly higher than those in the control group(64.3%, 28.6% and 7.1%)(all $P < 0.05$). The gastrointestinal reactions, hematologic toxicity, and liver and kidney toxicity incidence(20.0%, 13.3% and 6.7%) of the observation group were significantly lower than those of the control group(64.3%, 50.0% and 35.7%)(all $P < 0.05$). **Conclusion:** The clinical efficacy of colon cancer patients with liver and lung metastases by body gamma knife was significantly effective, safe, and worthy of clinical application.

[Key words] gamma knife; colon cancer; liver and lung metastasis; serum carcino-embryonic antigen

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(06)833-836]

[基金项目] 国家自然科学基金(81472750)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: drliuhu@gmail.com

肝脏是结肠癌转移的第一站,相关研究表明25%以上的结肠癌患者确诊时已伴发肝转移^[1]。此外,消化系统恶性肿瘤最常见的转移部位是肺^[2]。转移病灶的发生和发展也是导致患者死亡的主要原因,一旦发生肝肺转移,大部分患者已丧失手术治疗的最佳时机。随着对肝肺转移灶的了解,治疗方案也日趋合理,全身治疗以氟尿嘧啶为基础,联合奥沙利铂等成为主要化疗方案,但临床疗效不能令人满意^[3]。近年来,随着计算机技术、影像技术的进展以及模拟定位技术的发展,体部伽马刀已经成为肝肺转移肿瘤的有效治疗手段之一^[4]。为了探讨体部伽马刀治疗结肠癌患者肝肺转移灶的临床疗效,对2009年1月~2011年1月收治的58例发生肝肺转移的结肠癌患者进行对照研究,现将相关内容报

道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2009年1月~2011年1月解放军第105医院肿瘤内科收治的58例发生肝肺转移的结肠癌患者,采用随机数字表法将其分成对照组和观察组,其中对照组28例共113个转移灶;观察组30例共116个转移灶。两组患者在年龄、性别、病灶数、病理类型及分化程度等一般资料方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$,表1),具有可比性。本研究经医院伦理委员会讨论通过,所有患者术前均签署知情同意书。

1.2 方法

表1 两组患者的一般资料比较

Table 1 The comparison of patients with general data between two groups

组别	例数	性别(例)		平均年龄(岁)	病理类型(例)			分化程度(例)		
		男	女		腺癌	鳞癌	黏液腺癌	高	中	低
对照组	28	18	10	63.2 ± 7.6	16	2	2	2	23	3
观察组	30	19	11	62.7 ± 7.2	17	2	3	3	23	4

1.2.1 治疗方法

对照组采用单纯全身化疗治疗。化疗方案为奥沙利铂(80 mg/m²,静脉注射,第1天),5-氟尿嘧啶(400 mg/m²,静脉注射,第1~5天),亚叶酸钙(300 mg/m²,静脉注射,第1~5天);根据患者治疗效果制定治疗时间,最长治疗时间为3周期,每周期21 d。

观察组患者采用体部伽马刀治疗。体部伽马刀治疗系统由深圳一体医疗科技集团生产。根据患者的病灶位置采用仰卧位,伽马刀治疗床结合真空负压袋固定。固定后开始扫描。根据扫描结果确定患者的可见靶体积、临床靶体积和计划靶体积。采用单靶点或多靶点布野,50%的处方剂量线为计划剂量线,要求处方剂量线覆盖全部靶体积,70%剂量线覆盖全部可见靶体积。根据患者病灶数确定剂量,50%剂量线处3~5 Gy/次,共治疗10~17次,总剂量30~50 Gy。

1.2.2 疗效评价和观察指标

分别于治疗前和治疗后3个月随访两组患者的CT影像,未发生失访。本研究采用美国和加拿大国立癌症研究所制定的疗效反应评价标准^[5],即基于单径测量基础上实体瘤疗效反应评价标准。患者取仰卧位,双源螺旋CT采集增强图像,对实体瘤进行单径测量。将患者的近期(1~3个月)疗效分为4个等级:完全缓解、部分缓解、稳定和进展。其中完全缓解是指患者经治疗后病灶完全消失;部分缓解是

指患者经治疗后病灶大小缩小约30%;疾病稳定是指患者经治疗后病灶大小缩小不足30%或增大小于20%;进展是指患者经治疗后病灶增大20%以上或出现新病灶。缓解率(%)=(完全缓解病灶数+部分缓解病灶数)/总病灶数×100%。

分别于治疗前1周和治疗后1周内清晨抽取两组患者2~3 mL空腹静脉血,严格按照仪器和试剂盒说明书采用电化学发光免疫测定法检测血清癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)浓度。

分别统计两组患者1、2、3年局控率和生存率。生存率(%)=生存例数/总例数×100%。

考察两组患者治疗后的不良反应情况。消化道反应包括:呕吐、恶心。根据世界卫生组织组织制定的血液性毒性分级标准判断血液毒性。肝肾损伤的诊断标准为:①治疗后出现肝损伤症状;②血清转氨酶、碱性磷酸酶等异常,胆红素升高;③肝炎病毒标记物阴性,或用药前肝功能正常,用药后出现异常且排除其他原因;④再次治疗时重复出现肝损伤;⑤外周血中嗜酸性粒细胞升高。

1.3 统计学方法

采用SPSS13.0统计分析软件对数据进行统计学处理与分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间计量资料均数的比较采用 t 检验,组间计数资料率的比较采用 χ^2 检验。 $P \leq 0.05$ 表示差异有

统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后近期疗效比较

对照组患者总缓解率为 49.6%, 观察组患者总缓解率为 84.5%, 观察组患者总缓解率明显高于对照组患者, 数据比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 2)。

表 2 两组患者治疗后近期疗效比较

Table 2 The comparison of curative effect with patients after treatment between two groups

组别	病灶数	完全缓解 (例)	部分缓解 (例)	稳定 (例)	进展 (例)	总缓解率(%)
对照组	113	8	48	34	23	49.6
观察组	116	18	80	11	7	84.5*

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者局控率和生存率比较

Table 3 The comparison of local control and survival rates between two groups [n(%)]

组别	例数	局控率			生存率		
		1 年	2 年	3 年	1 年	2 年	3 年
对照组	28	24(85.7)	18(64.3)	10(35.7)	18(64.3)	8(28.6)	2(7.1)
观察组	30	29(96.7)*	27(90.0)*	26(86.7)*	22(73.3)*	11(36.7)*	6(20.0)*

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者不良反应情况比较

Table 4 The comparison of adverse reactions between two groups [n(%)]

组别	例数	消化道反应	血液学毒性	肝肾毒性	皮肤反应	肺损伤
对照组	28	18(64.3)	14(50.0)	10(35.7)	3(10.7)	1(3.6)
观察组	30	6(20.0)*	4(13.3)*	2(6.7)*	2(6.7)	4(13.3)

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

结肠癌患者极易出现肝肺转移, 一旦出现肝肺转移, 预后往往较差, 生存期很少能超过 5 年^[6]。目前研究认为在根治结肠原发病灶的基础上, 尽可能根除肝肺转移病灶可明显改善患者预后^[7]。手术治疗被认为是肺转移瘤的首选治疗手段, 但是结肠癌肝肺转移时已处于肿瘤晚期, 能获得手术机会的尚属少数^[8]。

本研究采用体部伽马刀治疗结肠癌患者肝肺转移病灶, 结果显示, 与单纯全身化疗比较, 体部伽马刀治疗组患者的转移灶总缓解率较高 ($P < 0.05$), 治疗后血清 CEA 浓度也较低。本研究所选患者均为晚期结肠癌出现肝肺转移患者, 而肝肺转移灶往往多发, 手术逐个去除对患者损伤极大, 且不是所有病灶均能手术切除, 患者不一定能耐受。而体部伽马

2.2 两组患者治疗前后血清 CEA 变化情况比较

对照组患者治疗前血清 CEA 浓度为 (14.8 ± 6.2) ng/mL, 治疗后为 (7.3 ± 3.2) ng/mL; 观察组患者治疗前血清 CEA 浓度为 (15.0 ± 6.4) ng/mL, 治疗后为 (3.8 ± 1.3) ng/mL。两组患者治疗前血清 CEA 浓度比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 观察组患者治疗后血清 CEA 浓度明显高于对照组, 数据比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 两组患者局控率和生存率比较

观察组患者 1 年、2 年和 3 年局控率和生存率均明显高于对照组患者, 数据比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 3)。

2.4 两组患者不良反应情况比较

观察组患者消化道反应、血液学毒性以及肝肾毒性发生率明显低于对照组患者, 数据比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 4)。

刀具有满足治疗要求的定位精度与治疗重复性, 能够精确定位病灶, 对每个病灶给予 10~15 次重复照射, 复查结果显示大部分转移灶缩小或形成纤维疤痕, 范围与治疗计划一致。CEA 是一个广谱肿瘤标志物, 多由癌细胞合成转运并释放于周围体液。尤其是在大肠癌、乳腺癌和结肠癌等的诊断和治疗过程中具有较好的标志作用, 用于判断患者的预后^[9]。本研究发现结肠癌肝肺转移患者经体部伽马刀治疗后血清 CEA 浓度明显降低, 表明癌组织得到了明显抑制。对于肝肺转移单发或多发病灶, 采用体部伽马刀治疗安全有效, 且疗程较短, 还可以根据患者的具体病情调整处方剂量^[10]。体部伽马刀治疗组患者的 1 年、2 年和 3 年期的局控率和生存率也明显高于单纯全身化疗治疗患者, 相关学者认为, 针对肝肺转移患者, 局控率比生存率更有意义^[11], 从本研究结果可以看出体部伽马刀治疗在肿

瘤局部控制方面完全可以与手术切除相媲美。国内外相关文献报道立体定向放射治疗结肠癌肝转移病灶的局控率可达78%~100%，这一结论与本研究结果相似^[12-13]。针对晚期出现肝肺转移的结肠癌患者可采取转化治疗，使部分结肠癌肝肺转移患者接受手术治疗，进而获得更长的生存期。但是部分结肠癌肝肺转移患者在转化治疗后仍不能达到接受手术治疗的标准，因此，此类患者需将治疗目标转为延长生存期和提高生存质量。而体部伽马刀治疗为更多的晚期出现肝肺转移的结肠癌患者转化治疗后的手术治疗提供了可能。

体部伽马刀治疗组患者的消化道反应、血液学毒性以及肝肾毒性发生率显著降低($P < 0.05$)。在体部伽马刀治疗过程中，部分患者照射出现厌食、恶心等消化系统不良反应，也有部分患者出现血液学毒性，对症支持治疗均可缓解。对患者不会产生不可耐受的放射毒性反应，也不会影响患者的治疗过程，这可能与体部伽马刀的放大镜原理有关，伽马射线完全填充靶病灶，导致肿瘤组织高剂量照射，周围组织逐层减弱，周围正常组织受量较小，尽可能地保护了正常组织，减少了患者的不良反应^[14]。相关研究也表明，对上百例肝癌患者进行体部伽马刀治疗几乎没有出现较严重的放射毒性^[15]。

综上所述，体部伽马刀治疗结肠癌患者肝肺转移灶临床疗效显著，安全有效，值得临床推广应用。

[参考文献]

- [1] 董亚婕. 术前癌胚抗原水平对结肠癌预后的预测价值[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2013, 20(6): 663
- [2] Matsuo Y, Chen F, Hamaji M, et al. Comparison of long-term survival outcomes between stereotactic body radiotherapy and sublobar resection for stage I non-small-cell lung cancer in patients at high risk for lobectomy: A propensity score matching analysis[J]. Eur J Cancer, 2014, 50(17): 2932-2938
- [3] Iyengar P, Kavanagh BD, Wardak Z, et al. Phase II trial of stereotactic body radiation therapy combined with erlotinib for patients with limited but progressive metastatic non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(34): 3824-3830
- [4] Rule W, Timmerman R, Tong L, et al. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy in patients with hepatic metastases[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(4): 1081-1087
- [5] Pham D, Thompson A, Kron T, et al. Stereotactic ablative body radiation therapy for primary kidney cancer: a 3-dimensional conformal technique associated with low rates of early toxicity[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 90(5): 1061-1068
- [6] 夏廷毅, 李宏奇, 王颖杰. 全身 γ 刀治疗不能手术I和II期非小细胞肺癌的临床结果[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2007, 16(2): 91-96
- [7] Yuan ZY, Meng MB, Liu CL, et al. Stereotactic body radiation therapy using the CyberKnife® system for patients with liver metastases[J]. Onco Targets Ther, 2014, 12(7): 915-923
- [8] 杨雪峰, 谢 铭, 郑兴斌, 等. FOLFOX 联合放疗对局部晚期结肠癌手术疗效及术后肿瘤复发率的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(12): 1622-1626
- [9] 陆笼辉, 王 莉, 丁涤非, 等. 伽马刀立体定向放疗 46 例肝癌致放射性肝损伤观察[J]. 解放军医药杂志, 2014, 26(5): 34-37
- [10] 张兆鑫, 王 敏, 魏丽娴. 伽马刀联合化疗治疗低位直肠癌的疗效观察[J]. 临床合理用药, 2013, 6(3C): 127
- [11] Franks KN, Jain P, Snee MP. Stereotactic ablative body radiotherapy for lung cancer[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2015, 27(5): 280-289
- [12] Furman MJ, Whalen GF, Shah SA, et al. Gastric perforation following stereotactic body radiation therapy of hepatic metastasis from colon cancer[J]. Pract Radiat Oncol, 2013, 3(1): 40-44
- [13] 李宏奇, 吴伟章, 王颖杰, 等. 采用体部伽马刀治疗肺转移瘤的安全性研究[J]. 中国医学装备, 2013, 10(7): 80-83
- [14] Davis JN, Medbery C 3rd, Sharma S, et al. Stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer: clinical outcomes from a national patient registry[J]. J Radiat Oncol, 2015, 4(1): 55-63
- [15] Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(10): 1585-1591

[收稿日期] 2015-01-19