

碳离子放射治疗原发性肝癌研究及文献分析

Carbon Ion Radiotherapy for Primary Liver Cancer and Literature Review

MA Hong-lian, Hirohiko Tsujii, Shigeo Yasuda, et al.

马红莲¹, Hirohiko Tsujii², Shigeo Yasuda², Hiroshi Imada², 王 谨¹,

徐祖敏¹, 陈 明¹

(1. 华南肿瘤学国家重点实验室, 中山大学附属肿瘤医院, 广东 广州 510060;

2. National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan)

摘要:报道 1 例原发性肝癌进行碳离子放射治疗的病例, 并对相关文献作一综述。认为对各种情况不能耐受手术或拒绝手术的肝癌患者, 碳离子治疗可考虑作为手术的最佳代替手段。

关键词:肝细胞癌; 放射疗法; 碳离子治疗

中图分类号:R735.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2012)01-0018-04

原发性肝癌(以下称肝癌)是全世界范围第五大常见恶性肿瘤和第三大肿瘤致死因素^[1], 现有的各种治疗手段疗效均不理想, 预后很差。肝癌的放射治疗因放射性肝损伤的制约和影响, 治疗效果很不理想^[2,3]。

重离子束放射治疗肿瘤时, 在照射路径上形成低剂量平坦区, 而在射程的末端, 即到达肿瘤后, 残余的能量完全释放, 形成 Bragg 峰^[4,5]。可使正常组织受剂量很低的情况下, 肿瘤组织受到足够剂量的照射。重离子为高 LET 射线, 在 Bragg 峰处造成难以修复的 DNA 双链断裂, 对肿瘤杀灭效应高, 不依赖氧的存在, 对细胞周期时相的敏感性差异很小^[6]。因此, 重离子束与光子线和质子束相比具有物理学及生物学双重优势。日本放射线医学研究所(national institute of radiological sciences, NIRS)是世界上积累重离子治疗肿瘤病例最多的中心^[7,8]。从该中心的临床试验结果来看, 重离子治疗肝癌靶区剂量集中, 周围正常组织剂量大大降低, 局控率达 80%以上, 周围正常组织放射性损伤非常轻微, 患者生存期延长, 是目前具有广阔前景的非手术治疗手段。

2010 年笔者介绍并参与了 1 例我国原发性肝癌患者在 NIRS 的碳离子治疗过程, 现将其治疗情况介绍如下。

通讯作者:陈明, 教授, 博士生导师; 中山大学附属肿瘤医院放疗科, 广东省广州市东风东路 651 号(510060); E-mail: chenming@sysucc.org.cn。

收稿日期:2011-09-07; **修回日期:**2011-10-09

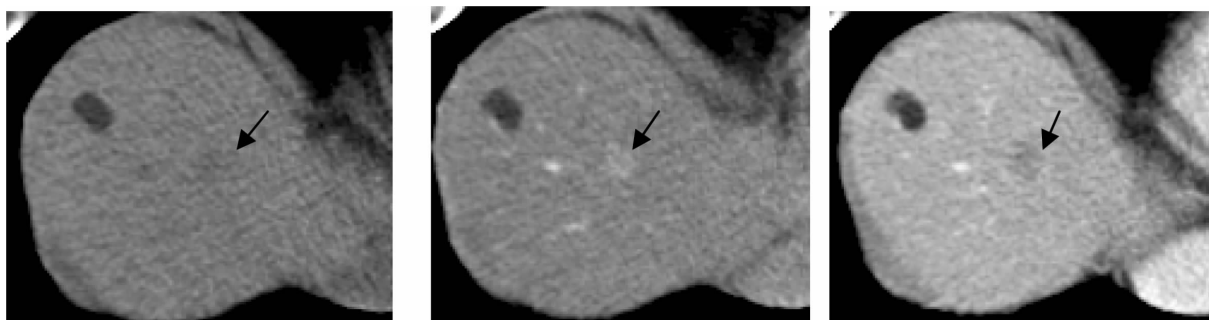
1 临床资料

患者, 男性, 74 岁, 既往有慢性乙型病毒性肝炎病史 20 余年, 合并肝炎后肝硬化数年。2010 年 3 月 27 日体检时 CT 检查发现肝脏右后叶低密度占位。4 月 13 日 PET-CT 发现肝脏右后叶直径约 2cm 的高摄取区域, SUV4.7。肝功能正常; AFP 4ng/ml; HBsAg (+)。临床诊断为肝细胞癌 T₁N₀M₀ I 期。患者拒绝任何有创诊疗手段及手术治疗, 于 2010 年 6 月前往日本千叶县 NIRS 进行碳离子放疗。

治疗前复查 CT 和 MR 显示两个相邻的肿瘤灶位于肝 S8, 直径分别约 2.0cm 和 1.0cm(图 1)。AFP 3.1ng/ml。肝功能正常。临床诊断为肝细胞癌(T₂N₀M₀ II 期), 慢性乙型肝炎后肝硬化。

放疗前使用 NIRS 专用固定器固定体位, 增强 CT 模拟定位(层距为 2.5mm), 据定位 CT 片所见病灶勾画 GTV, 前后左右各扩 1.0cm、上下各扩 1.2cm 为 PTV。采用前野和右侧野两野同时照射两个病灶, 总剂量 45GyE(GyE=gray equivalent^[9]), 分为 2 次, 每次剂量 22.5GyE, 2d 完成, 照射过程中采用呼吸门控技术。靶区剂量分布如图 2, 全肝剂量—体积直方图(dose volume histogram, DVH)提示正常肝组织受照射剂量极低: V₅<25%, V₁₀<20%, V₃₀<15%, V₄₅<10%(图 3)。

治疗后定期随访复查。患者无治疗相关不适症



CT 平扫显示肝 S8 两个类圆形低密度病灶

增强扫描肝 S8 两个病灶明显强化

门脉期肝 S8 两个病灶密度降低

图 1 治疗前肝脏动态增强 CT 扫描, S8 段两个病灶显影符合肝细胞肝癌典型的“快进快出”表现

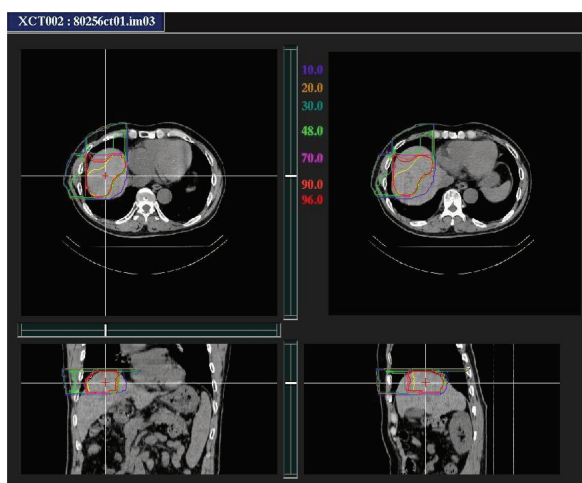


图 2 肝癌碳离子治疗横断面、冠状面及矢状面上的剂量分布图

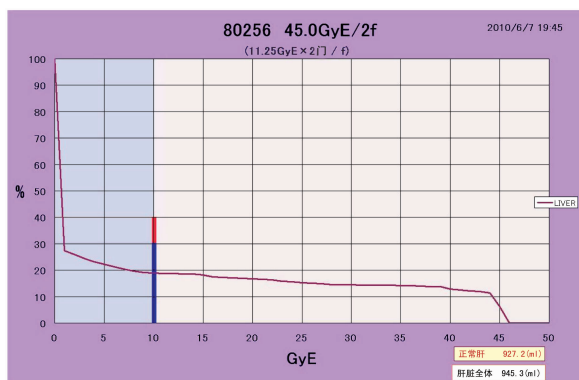


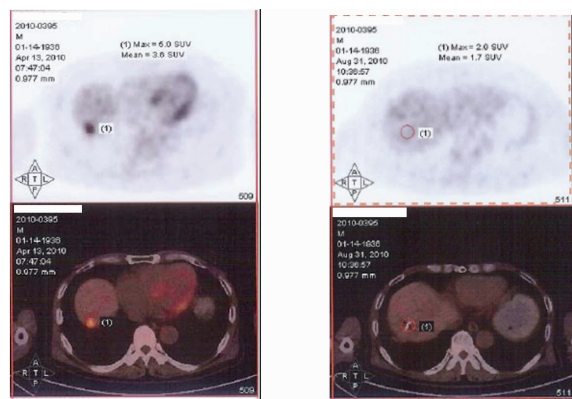
图 3 肝癌碳离子治疗的全肝剂量-体积直方图(DVH)

状, PS 0-1 分, 6 月 27 日复查肝功能正常; AFP 4ng/ml; 8 月 31 日复查全身 PET-CT 显示原肝右后叶上段近膈顶部位包膜下病灶代谢程度较前明显降低, 最大和平均 SUV 分别为 2.0 和 1.7 (4 月 13 日最大和平均 SUV 分别为 5.0 和 3.6, 降低 60%)。图 4。

2010 年 11 月查肝功能正常; AFP 2.48ng/ml; 肝脏动态增强 CT 及 B 超均显示肝内未见病灶。随访至今 (2011 年 7 月, 碳离子放射治疗后 1 年余) 患者无复发征象及治疗相关毒副反应, 生活质量良好。

2 讨论

我国的肝癌常由长期慢性乙型肝炎病史发展而来, 一些患者因伴有肝硬化、肝功能差而不能手



治疗前肝右后叶上段(S8)高代谢病灶

治疗后 2.5 个月肝右后叶上段(S8)病灶无高摄取

图 4 肝癌碳离子治疗前后 PET/CT 扫描

表 1 肝癌碳离子治疗的临床试验结果

试验内容	临床 I / II 期 ^[13]	临床 I / II 期 ^[14]			临床 II 期 ^[15]	临床 I / II 期 ^[16]
时间	1995 年 4 月至 1997 年 2 月	1997 年 4 月至 2001 年 2 月			2001 年 4 月至 2003 年 2 月	2003 年 4 月至 2005 年 9 月
分割方案	15F/5w	12F/3w	8F/2w	4F/1w	4F/1w	2F/2d
总剂量 (GyE)	49.5~79.5	54.0~69.6	48.0~58.0	48.0~52.8	52.8	32.0~38.8
肿瘤数	24	34	24	28	47	36
直径 (cm)	2.1 ~ 8.5	1.5 ~7.2	1.2~12	2.2 ~12	1.2 ~7.5	-
3 年局控率(%)	81	86	86	89	96	84
5 年局控率(%)	81	86	86	89	96	-
3 年生存率(%)	50	-	48	-	58	77
5 年生存率(%)	25	-	26	-	35	-

表 2 原发性肝癌碳离子治疗的分割方案及等效生物剂量 (BED)

分割方案 (GyE/F/w)	每次剂量 (GyE)	BED (GyE)	
		$\alpha/\beta=10$	$\alpha/\beta=2.5$
79.5/15/5	5.3	121.6	248.0
69.6/12/3	5.8	110.0	231.1
58.0/8/2	7.2	100.0	226.2
52.8/4/2	13.2	122.5	331.6
38.8/2/2d	19.4	114.1	339.9

术；一些老年患者因其他脏器功能差等原因丧失手术机会；或因肿瘤毗邻门脉、下腔静脉等，手术风险大。近年来，三维适形放疗治疗不能手术的肝癌患者取得了很大的进步，1 年生存率达 50%~95%，5 年生存率 9%~25%^[10,11]，但放射性肝病(RILD)是三维适形放疗最主要的并发症，一旦出现了 RILD 死亡率高达 84%^[12]。重离子放疗改善疗效同时显著降低放射性肝病发生率。

1995 年 4 月至 2005 年 8 月 NIRS 开展了一系列肝癌碳离子治疗的临床试验（表 1），共 197 例 T₂₋₄N₀M₀ 的原发性肝癌患者，均为预计采用传统治疗手段疗效不理想或不适宜传统治疗手段者，碳离子放疗后 5 年局控率达 81%~96%，5 年生存率为 25~35%。

碳离子治疗肝癌所需要的总剂量为多少？1995 年 4 月 Kato 等^[13]进行了剂量递增试验，入组 24 例患者，分割方式为 15F/5w，每次剂量从 3.3GyE 按 10%递增至 5.3GyE，总剂量为 49.5~79.5 GyE。3 年和 5 年局控率均达 81%，中位随访期 71 个月，无一例发生严重的放射性损伤或治疗相关的死亡，该研究推荐 72GyE/15F/5w 为碳离子治疗肝癌的根治剂量。

怎样的分割方式更为合理？因碳离子 Bragg 处射线对肿瘤的杀灭以 DNA 双链断裂为主，不存在亚致死性损伤和潜在损伤的修复，所以理论上照射肿

瘤时，放疗次数可显著减少。Kato 等^[14]进一步尝试缩短碳离子治疗肝癌的疗程，从 12F/3w 分割方案到 8F/2w 方案直至 4F/1w 方案，放射毒性均在可接受范围内。其中 47 例肝癌患者接受 4F/1w 分割方案照射，总剂量为 52.8GyE，3 年和 5 年局控率均达到 96%，3 年和 5 年生存率分别为 58%和 35%^[15]。

2005 年的 ASCO 大会上 Kato^[16]报道了更大分割、疗程更短(2F/2d)的一项肝癌碳离子放射治疗的 I / II 期临床试验的初步结果，总剂量为 32~38.8GyE，3 年局控率和生存率分别为 84%和 77%，未见严重放射性损伤发生。相比 X 线和质子线，碳离子具有较高的相对生物学效应(RBE)，采用大分割方案可获得较高的等效生物剂量(BED)，同时放疗次数可显著减少(表 2)^[17]。目前，NIRS 均采用 2F/2d 的分割方案实施肝癌碳离子放射治疗。

我国的肝癌患者常有慢性乙型肝炎和肝硬化基础，碳离子治疗有肝炎和肝硬化基础的肝癌是否安全？Kato 等^[13]在第一项临床试验中的 24 例肝癌患者均伴有肝硬化基础，肿瘤中位直径 5cm(2~8.5cm)。全组患者接受了 49.5~79.5Gy 的碳离子放疗，治疗前后肝功能 Child-Pugh 评分的改变与基础肝功能、肿瘤大小和分期均无关，整个放疗过程中和放疗后随访 12 个月患者的 Child-Pugh 评分改变均未超过 2 分。Kato 等实施的 4 项临床研究均显现出肝癌碳离子放疗后的良好局控和长期生存，随访期间均无严重放射性毒副反应发生，生活质量不受影响。Imada 等^[18]分析认为碳离子放疗后未受照射的肝组织代偿性增大有效补偿了受照射后的肝组织功能下降，这与术后残留正常肝组织代偿性增生并能维持正常肝功能的效果相似^[19]。

本例患者照射方案为 45GyE/2F/2d，住院及治疗

时间短,治疗中及治疗后无创伤和痛苦。该患者两个原发病灶小,直径均 $\leq 2\text{cm}$,局限在同一肝叶,但患者有多年慢性乙型肝炎病史,伴有肝硬化,高龄,拒绝手术,因此选择了碳离子放射治疗。随访至今原发病灶控制良好,未发现局部复发及远处转移征象,肝脏功能未受影响。

从 NIRS 的临床研究可见碳离子在剂量分布上具有精确的靶区适形度,对靶区外组织和器官的损伤几乎为零,不仅可达到手术治疗的效果,还可免除麻醉、围手术期的风险,减少创伤和痛苦。其分割次数少,疗程极短,疗效较肯定,副反应在可控范围,对于因各种情况不能耐受手术或者拒绝手术的肝癌患者,碳离子治疗可考虑作为手术的最佳代替手段。

参考文献:

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):69-90.
- [2] Liang SX, Zhu XD, Xu ZY, et al. Radiation-induced liver disease in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma: the risk factors and hepatic radiation tolerance [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 65(2):426-434.
- [3] Cheng JC, Wu JK, Huang CM, et al. Radiation-induced liver disease after three-dimensional conformal radiotherapy for patients with hepatocellular carcinoma: dosimetric analysis and implication [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54(1):156-162.
- [4] Jakel O. Medical physics aspects of particle therapy [J]. Radiat Prot Dosimetry, 2009, 137(1-2):156-166.
- [5] Schulz-Ertner D, Tsujii H. Particle radiation therapy using proton and heavier ion beams [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(8):953-964.
- [6] Hamada N, Imaoka T, Masunaga S, et al. Recent advances in the biology of heavy-ion cancer therapy [J]. J Radiat Res (Tokyo), 2010, 51(4):365-383.
- [7] Okada T, Kamada T, Tsuji H, et al. Carbon ion radiotherapy: clinical experiences at National Institute of Radiological Science (NIRS) [J]. J Radiat Res (Tokyo), 2010, 51(4):355-364.
- [8] Tsujii H, Kamada T, Baba M, et al. Clinical advantages of carbon-ion radiotherapy [J]. New J Phys, 2008, 10:1-16.
- [9] Kanai T, Furusawa Y, Fukutsu K, et al. Irradiation of mixed beam and design of spread-out bragg peak for heavy-ion radiotherapy [J]. Radiat Res, 1997, 147(1):78-85.
- [10] Wu DH, Liu L, Chen LH. Therapeutic effects and prognostic factors in three-dimensional conformal radiotherapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(15):2184-2189.
- [11] Yamada K, Izaki K, Sugimoto K, et al. Prospective trial of combined transcatheter arterial chemoembolization and three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein tumor thrombus in patients with unresectable hepatocellular carcinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 57(1):113-119.
- [12] Liang SX, Zhu XD, Lu HJ, et al. Hypofractionated three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma [J]. Cancer, 2005, 103(10):2181-2188.
- [13] Kato H, Tsujii H, Miyamoto T, et al. Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 59(5):1468-1476.
- [14] Kato H, Yamada S, Yasuda S, et al. Phase II study of short-course carbon ion radiotherapy (52.8 Gye/4-fraction/1-week) for hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2005, 42(4):381A.
- [15] Kato H, Yamada S, Yasuda S, et al. Four-fraction carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma: results of a phase ii clinical trial [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(14):335S.
- [16] Kato H, Yamada S, Yasuda S, et al. Two-fraction carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma: preliminary results of a phase i/ii clinical trial [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(16):338S.
- [17] Tsujii H, Mizoe J, Kamada T, et al. Clinical results of carbon ion radiotherapy at NIRS [J]. J Radiat Res, 2007, 48(Suppl):A1-A13.
- [18] Imada H, Kato H, Yasuda S, et al. Compensatory enlargement of the liver after treatment of hepatocellular carcinoma with carbon ion radiotherapy-relation to prognosis and liver function [J]. Radiother Oncol, 2010, 96(2):236-242.
- [19] Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, et al. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy [J]. Ann Surg, 2003, 237(5):686-691.