

立体定向放射治疗 50 例早期原发性肝癌 临床疗效观察

李 玉, 张素静, 刘小亮, 曲宝林

(中国人民解放军总医院, 北京 100853)

摘 要: [目的] 评价射波刀立体定向放射治疗技术治疗早期原发性肝癌的短期疗效和不良反应。[方法] 对 50 例无法进行手术切除或拒绝手术治疗的早期原发性肝癌行射波刀立体定向放射治疗。肿瘤直径 0.6~5.0cm, 单次分割剂量 4~12Gy, 照射次数为 3~8 次, 肿瘤剂量 (PTV) 36~57Gy, 连续照射。[结果] 随访 13~51 个月, 完全缓解 (CR) 41 例 (82.0%), 部分缓解 (PR) 8 例 (16.0%), 稳定 (SD) 0 例, 进展 (PD) 1 例 (2.0%), 有效率 (CR+PR) 为 98.0%, 1、2、3 年总生存率为 100.0%、90.0%、76.0%。[结论] 射波刀是治疗早期肝癌较有效的手段, 且不良反应较小。

关键词: 肝肿瘤; 射波刀; 疗效; 不良反应

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2016)01-0049-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.01.B010

Clinical Response of Stereotactic Radiotherapy in 50 Cases with Primary Liver Cancer at Early Stage

LI Yu, ZHANG Su-jing, LIU Xiao-liang, et al.

(General Hospital of PLA, Beijing 100853, China)

Abstract: [Purpose] To evaluate the short-term response and toxicity of CyberKnife on the patients with primary liver cancer at early stage who never accept surgical resection. [Methods] Fifty cases with primary liver cancer at early stage who were not able to accept surgery or reject the surgery underwent CyberKnife treatment. The diameter of tumor ranged from 0.6 to 5.0 cm, the dose of each irradiation was between 4~12Gy, the number of fractions was 3~8, and the planning target volume (PTV) ranged from 36 to 57 Gy. Continuous irradiation was carried out. [Results] A short-term follow-up of 13~51 months was done. Complete response (CR) achieved in 41 cases (82.0%), partial response (PR) in 8 cases (16.0%), no case in stable disease (SD), progression disease (PD) in 1 case (2.0%). The response rate (CR+PR) was 98.0%. The 1-, 2- and 3-year survival rates were 100.0%, 90.0%, and 76.0% respectively. [Conclusion] CyberKnife is an effective way to treat the primary liver cancer at early stage with low toxicity.

Subject words: liver neoplasms; CyberKnife; curative effect; toxicity

由于常规放射治疗技术条件限制, 以及正常肝脏耐受剂量低的限制, 加上我国肝癌患者多由肝炎肝硬化发展过来, 正常肝脏的耐受剂量更低, 所以限制了放射治疗在治疗肝癌临床方面的应用。近年来, 随着医学影像学和计算机技术的发展, 精确放射治疗的出现, 逐渐改变医学界对放射治疗在肝癌应用方面的认识, 三维适形和三维适形调强放射治疗在肝癌治疗方面已得到广泛应用^[1], 特别是立体定向放射治疗的出现, 实现了肿瘤的高剂量和周围正常

组织的低剂量照射, 提高了放射治疗在肝癌方面的地位^[2], 但早期原发性肝癌立体定向放射治疗临床上相关报道仍较少, 解放军第 302 医院放疗科从 2011 年 2 月至 2012 年 5 月使用射波刀高剂量、短疗程治疗早期原发性肝癌患者 50 例, 近期疗效显著, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2011 年 2 月至 2012 年 5 月, 解放军第 302 医院放疗科应用射波刀立体定向放射治疗治疗 50 例

通讯作者: 曲宝林, 主任, 副主任医师, 博士; 解放军总医院放疗科, 北京市海淀区复兴路 28 号 (100853); E-mail: qubl6212@sina.com
作者李玉、张素静、刘小亮原单位为解放军 302 医院
收稿日期: 2015-07-01; 修回日期: 2015-09-20

早期原发性肝癌患者,临床诊断以我国新编的《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》为诊断依据^[3],均经该院肝胆外科会诊,无手术治疗指征或患者拒绝行手术治疗,男性42例,女性8例;年龄35~71岁,平均年龄为51.7岁,其中46例为丙型肝炎肝硬化后或乙型肝炎肝硬化后肝癌,4例为慢性乙型病毒性肝炎后肝癌,治疗前均行肝脏MR、超声、胸片及血APF、肝功能、凝血等检查。其随访时间为13~51个月,平均随访时间为37.9个月。临床分期:按照巴塞罗那分期(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC), 0期为7例, A期43例,肿瘤直径按照肝脏MR测量结果,为0.6~5.0cm,共60个病灶,所有患者均满足以下要求:①KPS评分 ≥ 80 分;②肝功能、凝血基本正常,因多数患者存在不同程度肝硬化、脾大,约半数患者白细胞低于 $4 \times 10^9/L$,但均大于 $2 \times 10^9/L$;③Child-Pugh评分A级44人, B级6人;④自愿选择行射波刀立体定向放射治疗,无立体定向放射治疗禁忌证。

1.2 仪器和设备

Accury公司生产的6MV第4代射波刀和Multiplan 4.0.2放疗计划系统, GE系统64排螺旋CT, 3DD数控立体定位仪, 18G穿刺针, 长4mm, 直径0.8mm金标。

1.3 治疗方法

1.3.1 金标植入术

对于肝脏软组织中的肿瘤,由于缺少可被追踪的骨性标记,在射波刀治疗前需要植入金标,在治疗过程中,利用同步呼吸追踪系统建立起金标动度(内运动)和体表运动(外运动)的关联,即建立患者的呼吸模型,实现对动态肿瘤的同步照射,同时,实时监测和修正肿瘤的位置偏差,照射误差约为1.5mm。

术前准备:所有患者入院后均行常规检查,了解患者心、肺、肾、肝和凝血等各系统功能,充分评估病人病情,无肝脏穿刺禁忌证。

植入方法:按照射波刀照射要求,植入金标标准为:金标植入到肿瘤内或肿瘤边缘2cm内,金标最远距离肿瘤不超过6cm;每2颗金标距离大于2cm;每两颗金标连线与水平线的夹角 $>15^\circ$,且避免成 45° 角度。由于位于天花板两个X线源是以 45° 角度进行拍摄,若两颗金标连线与水平线的夹角为 45° ,拍摄后一侧DRR上会显示两颗金标重叠在一起,两金标距离太近或由于角度影响,会引起金标识别

错误或者由于金标伪影叠加,造成金标无法识别。建议最少植入3颗金标,因3颗金标可进行旋转,即从各个角度去追踪肿瘤的运动,保证了治疗的精度和安全性,金标植入过程中由于受年龄、肿瘤位置、肝脏体积等多因素的影响,植入金标数目可能达不到3颗,该50例患者植入金标数为2~4粒不等,术后预防性应用止血药,嘱患者平卧6~8h, 24h内减少活动。

1.3.2 放射治疗

定位:金标植入术后5~7d行CT定位,患者仰卧于负压袋上,由于射波刀治疗时间较长,约为40min,为了使患者更好配合治疗,且避免机械壁碰撞上肢,不行双手上举体位,使上肢与身体保持平行,贴于身体两边,身体各部位与负压袋充分接触并感觉舒适后抽负压塑形。螺旋CT于平静呼气末屏气行薄层螺旋扫描,层厚1.25mm,电流为400mA,轴扫或螺旋扫描,分别行平扫和增强扫描,扫描范围包括膈顶上3~5cm至右肾下极,总层数超过20cm,小于500层。

勾画靶区:CT扫描后将CT图像的数字信息分别传输到TPS计划系统,再由TPS系统传输到物理、医生工作计划系统,在物理计划系统上进行图像融合,图像融合后由临床医师在增强CT上勾画大体肿瘤体积(GTV)、计划靶体积(PTV),立体定向放射治疗CTV等同于GTV,所以无需勾画CTV,直接勾画GTV、PTV, PTV在GTV的基础上向上下外扩3~5mm,向左右外扩2~3mm,多个病灶如边界间距在2cm以下者勾画为一个靶区,间距大于2cm者分别勾画靶区。勾画感兴趣危及器官包括正常肝组织、十二指肠、胰腺、肾脏、胃和脊髓等,感兴趣器官不超过其耐受剂量。使用5~60mm准直器进行聚焦式照射,采用剂量体积直方图评价靶区计划,通过剂量体积直方图进行评估并优化放射治疗方案,根据靶区所在位置及周围正常组织的受辐射量来进行处方赋量,本组50例患者采用单次剂量为4~12Gy/次,总剂量为36~57Gy/3~8次,相当于常规放射治疗的66~93.3Gy。处方剂量范围为70%~90%,中位值为81.3%,放疗期间每3~5d检查血常规、肝功能及凝血指标等。

1.4 疗效评价与随访

1.4.1 疗效评价

采用2008年美国肝病学会采纳的存活肿瘤的概念,使用改良版RECIST标准^[4],评估肝癌治疗疗

效;完全缓解(CR)为所有靶病灶动脉期强化消失;部分缓解(PR)指同基线相比,所有靶病灶存活肿瘤最大径总和缩小 30%以上;进展(PD)指靶病灶存活肿瘤最大径总和增大 20%以上或出现新病灶;稳定(SD)指病灶缩小未达到 PR 或增加未至 PD。总有效率=(CR+PR)/总例数。远期疗效包括 1、2、3 年生存率和中位生存时间。以腹部 MR 上测量结果为标准。

1.4.2 随 访

治疗后 2 年内每 3 个月复查 1 次,2 年后每 6 个月复查 1 次。复查项目包括血常规、肝肾功能、电解质、AFP、腹部 MRI、胸片或胸部 CT 等。

1.5 不良反应评价

不良反应分级参照 RTOG 放射损伤标准进行评价。

1.6 统计学处理

采用 SPSS16.0 软件进行统计分析。疗效观察指标为总生存率,Kaplan-Meier 分析计算累积生存率。

2 结 果

2.1 近期疗效

治疗后 3 个月复查使用腹部 MRI 进行评价,CR 41 例(82.0%),PR 8 例(16.0%),无 SD,PD 1 例(2.0%),有效率为 98.0%。

2.2 远期疗效

从射波刀放疗结束之日开始随访,随访 13~51 个月,平均随访 37.9 个月,随访至 2015 年 5 月,11 例患者死亡,1 例随访至 20 个月时失访,失访病例按死亡分析,放疗后 1、2、3 年内死亡人数分别为 0 例、4 例、7 例,死亡原因分别为:肝内多发转移肝功能衰竭 6 例,肺转移大咯血 1 例,肝癌破裂出血 1 例,肝硬化晚期门静脉高压造成的胃底静脉曲张破裂出血 3 例,1、2、3 年总生存率分别为 100.0%、90.0%、76.0%,中位生存时间为 39 个月(Figure 1)。

2.3 不良反应

50 例患者均顺利完成射波刀治疗,12 例患者出现轻度乏力,4 例患者因治疗周期超过 1 周或肿瘤位于肝脏左外叶,出现 I 度~II 度胃肠道反应,给予止吐、保护胃黏膜等对症处理后顺利完成治疗,于放疗结束后 1~2 周均缓解,4 例患者 3 个月复查时出现 I 度骨髓抑制反应,2 例患者出现 II 度骨髓抑制,随访期内未见放射性肝损伤,由于该组患者均为早期肝

癌,病变较小,随访期内未见明显迟发型不良反应。

3 讨 论

随着放射治疗技术的发展,由常规放射治疗技术已发展到三维适形、三维适形调强放射治疗,放射治疗在肝癌治疗方面取得了很大的成就。梁霞等^[1]对 28 例无法进行手术切除的原发性小肝癌行三维适形放射治疗,总有效率为 96%,1、2 和 3 年生存率分别为 100%、85%和 60%。近年来立体定向放射治疗技术广泛用于临床,可精确定位肿瘤,靶区剂量较集中,肿瘤区域得到高剂量照射,肿瘤周围的正常组织受辐射剂量较低。王德宏^[2]采用立体定向放射治疗 100 例原发性肝癌患者,总有效率达 80%。周艳华^[5]等采用伽玛刀治疗 77 例肝硬化并原发性小肝癌,总有效率达 75.33%,1、2、3 年生存率为 94.66%、73.38%和 33.66%。日本学者 Naoko Sanuki 等^[6]对 185 例直径≤5cm 肝内单发早期肝癌患者采用立体定向放射治疗,3 年局部控制率和总存活率分别为 91%和 70%,得出立体定向放射疗法治疗肝癌是有效和安全的。

射波刀是立体定向放射治疗的一种,真正意义上实现了精确定位、精确计划和精确治疗,治疗过程中实时追踪肿瘤的运动,同时实时监测和修正肿瘤的位置偏差^[7],目前应用较多的放疗设备,三维适形、三维适形调强放射治疗以及 X-刀、γ-刀等立体

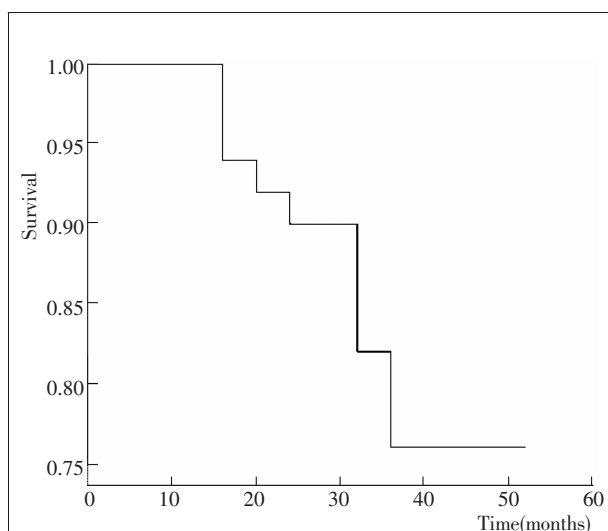


Figure 1 Survival curve of 50 cases with primary liver cancer early stage

定向放疗设备,均忽视了呼吸运动对肝脏的影响,肝脏是随呼吸运动较大的器官,所以要想达到理想的疗效,肿瘤外放边界较大,由此造成了肝脏不必要的损伤。为了保护正常组织避免放射性肝炎发生,常通过降低肿瘤剂量来达到目的,但易造成肿瘤未控,为提高放射治疗的疗效,多学者^[8]主张采用在未诱发正常组织在放疗过程中出现不良反应的前提下,缩短治疗疗程,提高治疗疗效。射波刀在治疗肝癌过程中利用同步呼吸追踪系统,能够提供高剂量、短疗程的治疗,不仅有效地提高了控制率,而且使肿瘤周围正常肝脏的损伤发生率明显降低。本组结果显示 50 例肝癌患者经射波刀治疗后,有效率为 98.0%;1、2、3 年总生存率分别为 100.0%、90.0%、76.0%,不仅提高了局控率,且治疗过程中出现的不良反应均在可承受的范围内,无一例治疗相关死亡病例。

肝癌治疗后肝外远处转移和肝内转移是治疗失败的主要原因,也是目前肝癌治疗上的难点。我国肝癌患者 80% 以上合并肝硬化,其中大部分为乙型肝炎肝硬化后肝癌,肝炎—肝硬化—肝癌是肝癌发展的三部曲,治疗后肝内出现新发病变判断为第二原发性肝癌或肝内转移病变不同于非肝炎肝硬化后肝癌,如何判断为何种类型复发病变,目前尚无统一的标准。本组 50 例患者中,随访 3 年,3 例出现野内复发,13 例出现野外复发,4 例出现远处转移,其中肺转移 2 例,骨转移 1 例,腹膜后淋巴结 1 例,死亡 11 例患者中,肿瘤相关死亡为 8 例,3 例野内复发患者中均为植入金标的数量少,治疗精度不够,且 2 例患者肿瘤位于肝脏左外侧叶,植入金标较困难,达不到植入金标要求,且肿瘤的运动不仅受呼吸运动的影响,且与胃肠蠕动关系密切,造成治疗精度差,导致肿瘤进展,后该患者出现肝内多发转移,死于肝功能衰竭。另外,发生远处转移及肝内转移也与肿瘤大小有关,Shirabe 等^[9]分析 50 例小肝癌($\leq 5\text{cm}$)的临床病理学特征,认为当瘤体直径 $\leq 2.2\text{cm}$ 时,预后明显好于直径 $> 2.2\text{cm}$ 组。Haratake 等^[10]发现,单个癌结节、直径 $\leq 2\text{cm}$ 、无局部浸润的小肝癌其预后好于多个癌结节、直径 $> 2\text{cm}$ 、有局部浸润的肝癌。

对不良反应分析发现,本组 50 例患者治疗时间超过 1 周,或者肿瘤位于左肝或体积较大时,胃肠道辐射量较大,往往出现胃肠反应。3 个月复查时少数患者出现了轻度骨髓不良反应,由于射波刀治疗过程中,通过 X 光机不断拍片验证患者体位,是否能

够引起骨髓抑制,关于此方面研究较少,无足够证据去证实,有待进一步研究。

总之,本研究结果初步显示射波刀是早期原发性肝癌有效而安全的微创治疗手段,对病灶邻近大血管或其它原因不能接受手术治疗的早期原发性肝癌患者,射波刀是可供选择的较好治疗方法之一。

参考文献:

- [1] Liang X, Zhu XD, Liang SX, et al. Evaluation of three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) for small primary liver cancer[J]. *Modern Oncology*, 2008, 16(5): 793-795. [梁霞, 朱小东, 梁世雄, 等. 原发性小肝癌三维适形放射治疗的初步结果 [J]. *现代肿瘤医学*, 2008, 16(5): 793-795.]
- [2] Wang DH. Efficacy stereotactic radiotherapy for primary hepatic carcinoma [J]. *Asia Pacific Traditional Hospital*, 2013, 9(5): 85-86. [王德宏, 立体定向放射治疗原发性肝癌疗效观察[J]. *亚太传统医院*, 2013, 9(5): 85-86.]
- [3] Health Ministry of People's Republic of China. Guidelines for diagnosis and treatment of primary liver cancer (2011 Edition) [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, 16(10): 929-946. [中国人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范 (2011 年版) [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2011, 16(10): 929-946.]
- [4] Llover JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100: 698-711.
- [5] Zhou YH, Xu ZH, Rong Q, et al. Clinical observation of gamma knife in treatment of liver cirrhosis with primary small hepatocellular carcinoma [J]. *International Journal of Oncology*, 2013, 40(2): 157-158. [周燕华, 徐子海, 容谦, 等. 伽玛刀治疗肝硬化并原发性小肝癌的临床观察 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2013, 40(2): 157-158.]
- [6] Sanuki N, Takeda M, Oku Y, et al. Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: a retrospective outcome analysis in 185 patients [J]. *Acta Oncologica*, 2014, 53: 399-404.
- [7] Li Y, Xu HJ, Zhang SJ, et al. Verification and evaluation of G4 Cyberknife geometric targeting accuracy [J]. *China Modern Doctor*, 2012, 50(15): 112-115. [李玉, 徐慧军, 张素静, 等. G4 射波刀照射精度的验证与评估 [J]. *中国现代医生*, 2012, 50(15): 112-115.]
- [8] Tse RV, Chandan G, Dawson LA. Conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2008, 67: 113-123.
- [9] Shirabe K, Kanematsu T, Matsumoto T, et al. Factors linked to early recurrence of small hepatocellular carcinoma after hepatectomy: univariate analyses [J]. *Hepatology*, 1991, 14(5): 802-805.
- [10] Haratake J, Takada S, Kasai T, et al. Predictable factors for estimating prognosis of patients after resection of hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer*, 1993, 17(4): 1178-1183.