

三维适形放射治疗原发性肝癌的现状

陈洪雷¹, 孟岩^{2*}, 沈锋³

(1. 第二军医大学长海医院放疗科, 上海 200433; 2. 东方肝胆外科医院放疗科, 上海 200438; 3. 东方肝胆外科医院肿瘤综合治疗科)

[摘要] 三维适形放射治疗(3DCRT)是一种新的提高放射治疗增益比的物理措施,可在提升肿瘤局部照射剂量的同时,降低周围正常组织的受量,用于原发性肝癌的治疗,可提高肿瘤局控率,延长患者生存期,减少放射并发症的发生。本文对3DCRT治疗原发性肝癌的研究进展作一综述。

[关键词] 肝肿瘤; 放射疗法; 适形

[中图分类号] R 735 705 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X (2004) 11-1247-04

Three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver tumors

CHEN Hong-Lei¹, MENG Yan^{2*}, SHEN Feng³ (1. Department of Radiation Oncology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Radiation Oncology, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Shanghai 200438; 3. Oncology Comprehensive Treatment Department, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital)

[ABSTRACT] Three-dimensional conformal radiation therapy (3DCRT) is a new physical method which can enhance the therapeutic gain factor (TGF) of radiotherapy. It can escalate the doses of local tumor and decrease the doses of normal tissue. For patients with primary liver tumors, 3DCRT can increase the local control rates, prolong patients survival and decrease the incidence of radiation-induced complications.

[KEY WORDS] liver neoplasms; radiotherapy, conformal

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2004, 25(11): 1247-1250]

* 原发性肝癌的首选治疗方法是手术,部分早期患者术后5年生存率可达80%以上^[1]。但大多数患者就诊时已属中晚期,需要行放射治疗(放疗)、介入治疗等非手术治疗。近年来,融合了放疗、医学影像学和计算机技术的新方法——三维适形放射治疗(3-dimensional conformal radiation therapy, 3DCRT)开始用于原发性肝癌的治疗,肿瘤局控率和患者生存率均有不同程度的提高,而放射性肝损伤发生率明显降低,是今后放射治疗原发性肝癌的发展方向。

1 3DCRT 治疗原发性肝癌的放射生物学基础

1.1 肝脏的放射耐受性 正常肝脏是放射敏感器官,其放射敏感性仅次于骨髓、淋巴组织和肾。研究表明,全肝的放射耐受量为30 Gy/3~4周,>40 Gy时有75%的患者会出现肝功能不全,而且化疗药物的应用会降低其放射耐受性,如应用多柔比星后,全肝仅能接受20~25 Gy的照射量^[2]。而且80%以上的原发性肝癌患者合并有不同程度的肝硬化,肝脏耐受性明显降低,虽然其降低程度尚未得出一个具体的量化指标。而肝癌细胞的放射致死剂量与分化差的上皮细胞相近,为60 Gy/6周,可见肝脏的放射耐受量低于肝癌组织的放疗根治量,这是肝癌常规放疗效果不佳的主要原因^[3]。因此,对巨块形、弥漫形肝脏肿瘤无法实施根治性放疗。但是近10余年来,随着肝局部受照后耐受性研究的增多,人们发现肝脏耐受性与未受照射的“正常”肝组织体积正相关。Robertson等^[4]对局部肝予以每日2次、每次1.5~1.65 Gy的照射,利用三维剂量体积直方图(3-dimensional dose-volume

histogram, 3DDVH)观察照射剂量与靶区及正常肝组织的关系,认为受照正常肝组织体积占整个肝脏体积的33%以下及34%~67%时,分别给予靶区剂量66~72.6 Gy和48~53.8 Gy是安全的。

1.2 原发性肝癌的照射剂量-效应关系 研究表明,提高肿瘤局部照射剂量,可提高局控率,延长患者生存期,但用常规放疗技术在提高肿瘤照射剂量的同时,必然带来周围正常组织的过量照射,严重者会出现不可逆的致命并发症。3DCRT改善了靶区剂量分布的适合度,减少了周围正常组织受照射的范围,使在提高靶区剂量的同时降低正常组织并发症成为可能,对于以局部控制失败为主要致死原因的恶性肿瘤更有治疗价值^[5]。

Park等^[6]分析了158例原发性肝癌患者接受3DCRT后的剂量-效应关系,结果显示:靶区剂量<40 Gy、40~50 Gy、>50 Gy的有效率分别为29.2%、68.6%和77.1%,而肝毒性反应的发生率分别为4.2%、5.9%和8.4%,胃肠道反应的发生率分别为4.2%、9.9%和13.2%。多变量分析表明,照射剂量是惟一影响有效率的因子,随剂量的增加,有效率明显提高,虽然并发症亦有相应增加,但均在耐受范围之内,故认为3DCRT可用于原发性肝癌的治疗,照射剂量可进一步提高。

* [作者简介] 陈洪雷(1971-),男(汉族),硕士生,主治医师
Email: xpdb@163.com

* Corresponding author. Email: Mengyan1121@hotmail.com

2 3DCRT 物理学原理与实施过程

2.1 3DCRT 物理学原理 适形放射治疗的基本思维来自于CT扫描。假设体内有一个不规则的肿瘤,若放射治疗机也能和CT一样做一个旋转照射,在每个相应部位都给予与肿瘤形态和密度相适应的不均匀照射,经旋转1周后,就能获得与肿瘤形态基本一致的高剂量区^[7]。3DCRT实现了对剂量分布的立体控制,利用3DDVH可观察照射剂量与靶区及正常肝组织的关系,并因此对放射治疗计划进行修正以使得高剂量分布区与病变区形状在三维方向上高度一致,而病变区之外放射线剂量迅速跌落,其最大的优点是按照肿瘤形状最大限度地照射剂量集中到病变区,杀伤肿瘤细胞,而周围的正常组织和器官少受或免受照射,是提高治疗增益的有效物理措施。目前,一种更新的技术——调强适形放射治疗(intensity modulated 3-dimensional conformal radiation therapy, 3DMCRT)已开始应用于临床,在满足几何适形的同时,可通过调整射线强度使靶区内照射剂量处处相等^[8]。要实现3DMCRT,放射治疗机必须能做同中心照射,同时光栏能根据肿瘤的形状很快改变照射野形状,且能在同一照射野内进行不均匀照射。

2.2 3DCRT 的实施过程 3DCRT系统是由主计算机、计划设计计算机和治疗控制计算机组成的网络。主计算机负责放射治疗计划的提取、输入、输出、实施和记录,计划设计计算机负责设计放射治疗计划,治疗控制计算机按照主计算机指令执行放射治疗计划。3DCRT的实施过程可分为定位、治疗计划设计、验证和实施4个阶段。定位需借助增强CT扫描完成,扫描范围应超出肿瘤上、下界各5cm,层厚为3~5mm,确定肿瘤中心层面后记录其坐标值,并在患者体表做相应标记。CT扫描结束后,将影像资料输入三维计划工作站,由有经验的医师勾画靶区(即肿瘤)、体表和正常组织及器官的轮廓,有条件时可采用与MRI或PET的图像融合技术以提高靶区确定性。同时,根据对肿瘤生物学行为的了解和临床经验,确定需要治疗但现有影像学手段尚无法显示的亚临床病灶。计算机工作站可进行CT图像三维重建,按照临床要求设计多个(一般为4~6个)共面或非共面、与靶区截面相一致的适形照射野,并可显示三维等剂量分布曲线和DVH,以供操作者对治疗计划进行评价与优化。评价放射治疗计划的指标除DVH外还有肿瘤控制率(tumor control probability, TCP)、正常组织并发症的发生率(normal tissue complication probability, NTCP)和无并发症的局部控制率,其中较常用的DVH、TCP和NTCP的计算多来源于文献,并不十分可靠。物理学观察指标主要有计划靶区体积(planning target volume, PTV)的最大剂量和最小剂量、照射适形指数(radiation conformity index, RCI)、剂量的均一性及PTV接受处方剂量的覆盖体积等。治疗计划设计完成后,用多叶准直器或不规则铅挡块对治疗机(如直线加速器)的照射野进行适形改造,并验证治疗计划是否可行。治疗计划的实施即是在放射治疗机上重现患者定位时体位并按照计划要求完成各适形野照射的过程。目前最新型的直线加速

器已实现了患者无需移动的同机CT定位和放疗^[7,9]。

2.3 3DCRT 治疗原发性肝癌的质量保证和质量控制 3DCRT是一种高精度高难度的工作,实施错误会造成灾难。用于治疗原发性肝癌时,除需严格执行治疗机、CT定位机和治疗计划系统的常规质量保证和质量控制措施外,还必须采用精确的体位固定技术,如立体定向定位摆位框架,以保证患者体位的确切固定和重复。而且肝脏位于上腹部,受呼吸动度的影响可达2~3cm,呼吸运动控制器并不能解决这一问题。Dawson等^[10]应用深呼吸屏气技术,靶区重建误差可控制在4.4mm之内,且方法简单,重复性好。此外,治疗过程中实时监测照射野形状和剂量的技术也逐渐应用于临床。Kitamura等^[11]将金粒子植入肝脏肿瘤周围,治疗时用小型X线机实时监测其位置,进行跟踪照射,使定位及治疗精确度进一步提高,靶区边缘的不确定性可控制在2.5mm之内。

3 3DCRT 的临床应用

3.1 适应证 3DCRT应用的理论基础在于增加肿瘤受照剂量以提高肿瘤局部控制率和无瘤生存率,进而降低远处转移率,且通过减少正常组织受照量,改善无并发症的生存率。其适应证较广,对于全身情况较好、无严重肝功能下降、无腹水或少量腹水、无黄疸或有因第一肝门受压而致的黄疸、肿瘤直径5~8cm、不伴肝内播散和肝门淋巴结转移者,可行根治性3DCRT。对于病期较晚者,3DCRT可缩小肿瘤,缓解疼痛,改善全身状况,提高生存质量,有姑息治疗价值。

3.2 单纯3DCRT 对合并中重度肝功能不全或其他器官疾病及年老体弱而不能耐受手术和化疗的小肝癌患者,3DCRT可有效控制肿瘤,保护肝功能,且无创伤,对中晚期患者则有明显的姑息治疗效果。陈龙华等^[12,13]报道了对早期和中晚期原发性肝癌患者行单纯3DCRT的效果,32例肿瘤直径≤5cm的原发性小肝癌患者治疗后3年生存率达97%,59例III期患者治疗后1、2、3年生存率分别为68%、41%和35%,139例IV期患者治疗后中位生存期为13个月,最长可达25个月。黄频等^[14]比较了3DCRT与TACE对中晚期肝癌患者的疗效,3DCRT组的肿瘤缩小率、AFP降低率明显高于TACE组,骨髓抑制和肝功能下降发生率则明显降低,2例患者放疗后二期手术病理显示,肿瘤组织广泛出血坏死,中心处完全坏死,仅在边缘有个别退变肿瘤细胞,周围有纤维组织包裹。

3.3 与TACE等的联合应用 临床上3DCRT常与TACE和PEI等联合应用以提高疗效。Dawson等^[15]对43例不能手术恶性肝肿瘤患者的同步3DCRT与肝动脉内氟脱氧尿苷(FUDR)持续灌注治疗的临床I期试验结果显示,照射剂量70Gy者中位生存期超过16.4个月,而<70Gy者为11.6个月,差异显著。Robertson等^[16]用相同的方案对22例晚期原发性肝癌患者进行了治疗,11例局部控制2年以上,中位生存期16个月,均认为3DCRT带来的剂量提升可提高肿瘤局控率,延长患者生存期。

李玉等^[17]用TACE+3DCRT联合或单纯TACE分别

治疗了 41 例不能手术的原发性肝癌患者,联合组的近期有效率(CR+PR)、1、2、3 年生存率分别为 87.8%、73.2%、58.7% 和 41.9%,TACE 组则分别为 58.5%、54.8%、27.3% 和 12.8%,有显著性差异。赵敏芳等^[18]的研究中,接受 TACE 与 3DCRT 联合治疗的原发性肝癌患者 1 年生存率为 77.27%,明显高于单纯 TACE 治疗的 37.3%,但有 3 例患者出现放射性肝炎,其中 2 例死亡。

3.4 合并门静脉癌栓的治疗 中晚期肝癌患者常合并门静脉癌栓,易导致肝内播散和远处转移,预后较差。3DCRT 可对癌栓部位给予高剂量照射,使癌栓缩小甚至完全消退,延长患者生存期,改善生存质量。陈龙华等^[13]对合并门静脉癌栓的 48 例中晚期原发性肝癌患者行单纯 3DCRT,6 个月内癌栓消退率为 65.6%。Yamada 等^[19]报道 TACE 联合 3DCRT 治疗不能手术的肝癌伴门静脉第一分支癌栓患者 8 例,TACE 后 10~14 d 后开始 3DCRT,仅将癌栓作为靶区,照射剂量 60 Gy/30 次,3~6 个月的随访发现 3 例癌栓完全消退,全部 8 例突向门静脉的癌栓主干部分均有缩小。

4 放射性肝损伤

放射性肝病(radiation-induced liver disease, RLD)是肝癌放射治疗的主要并发症。射线可损伤肝脏的血管血窦内皮细胞,使之脱落、死亡,随后纤维素及胶原沉着,阻塞管腔而致肝内血液循环紊乱,最终导致肝脏损伤。潜伏期 2~6 个月,主要表现为短期内肝脏增大、大量腹水、黄疸等,生化检查有转氨酶及碱性磷酸酶升高和清蛋白降低,CT 或 MRI 可见与射野形状一致的低密度区,边界清楚。保肝、支持和对症处理可延缓 RLD 的进展,严重者会导致患者死亡。

Cheng 等^[20]研究了 3DCRT 对肝功能的影响,68 例患者中,有慢性病毒性肝炎病史者 50 例,肝功能 Child A 级 53 例,Child B 级 13 例,52 例患者治疗 1 个月后曾行 TACE 治疗,放疗剂量为 (50.2 ± 5.9) Gy/5~6 周。4 个月后,12 例患者发生 RLD,其中 6 例死亡。多因素分析表明,患者个体差异、肿瘤体积、正常肝脏体积、 >30 Gy 等剂量线包绕的正常肝体积百分比(V30)、50% 等剂量线体积百分比与 RLD 的发生无关,而肝脏平均剂量(MHD) >25 Gy 者较 <20 Gy 者发生率明显提高,其发生概率表达式为: $p = 1/[1 + e^{-(0.12 \times \text{MHD} - 4.29)}]$ 。可见,进一步提高定位和治疗的精确度,减少正常组织所受的照射剂量,可降低 RLD 的发生。

5 结 语

高精度放射治疗是放射治疗的发展目标。理论和临床实践表明,3DCRT 通过改善剂量分布,提高了靶区的照射剂量,减少了周围正常组织的受照范围,用于原发性肝癌的治疗,可提高肿瘤局部控制率和患者生存率。但 3DCRT 对治疗设备要求较高,投资较大,患者的经济负担较重,而且其最佳的治疗方案和其他治疗手段的最佳结合方式尚需前瞻性随机分组研究加以证实。若能吸取 X(γ)射线立体定向放射治疗的经验,改变传统的剂量分次模式,加大分次剂量和减少疗程分次数,对肿瘤的控制可能会更有利。

[参 考 文 献]

- [1] 吴孟超,陈 汉. 原发性肝癌[A]. 见:吴孟超 主编 肝脏外科学[M]. 第 2 版. 上海:上海科学技术文献出版社,上海科技教育出版社,2000. 305-358
- [2] Schoenthaler R. Hepatobiliary carcinoma[A]. In: Leibel SA, Phillips TL eds *Textbook of radiation oncology* [M]. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1998. 659-683
- [3] 沈 瑜,糜福顺. 肿瘤放射生物学[M]. 北京:中国医药科技出版社,2001. 140
- [4] Robertson JM, Lawrence TS, Dworzanin LM, et al. Treatment of primary hepatobiliary cancers with conformal radiation therapy and regional chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 1993, 11(7): 1286-1293
- [5] Perez CA, Purdy JA, Hams W, et al. Three-dimensional treatment planning and conformal radiation therapy: preliminary evaluation[J]. *Radiation Oncol*, 1995, 36(1): 32-43
- [6] Park HC, Seong J, Han KH, et al. Dose-response relationship in local radiotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 54(1): 150-155
- [7] 吴开良,蒋国梁. 适形放射治疗的研究现状[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2001, 10(1): 65-67.
- [8] 胡逸民. 调强适形放射治疗[A]. 见:殷蔚伯,谷铎之 主编 肿瘤放射治疗学[M]. 第 3 版. 北京:中国协和医科大学出版社, 2002. 179-214
- [9] 郑小康,陈龙华 主编. 三维适形放疗临床实践——CT 模拟与三维计划[M]. 北京:人民卫生出版社,2001. 8-39.
- [10] Dawson LA, Brock KK, Kazanjian S, et al. The reproducibility of organ position using active breathing control(ABC) during liver radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(5): 1410-1421.
- [11] Kitamura K, Shirato H, Shimizu S, et al. Registration accuracy and possible migration of internal fiducial gold marker implanted in prostate and liver treated with real-time tumor-tracking radiation therapy (RTRT) [J]. *Radiation Oncol*, 2002, 62(3): 275-281.
- [12] 陈龙华,官 键. 原发性小肝癌三维适形放疗的疗效评价[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(3): 260-261.
Chen LH, Guan J. Evaluation of three-dimensional conformal radiation therapy for small primary hepatocellular carcinoma [J]. *Diyi Junyi Daxue Xuebao (J First Mil Med Univ)*, 2003, 23(3): 260-261.
- [13] 陈龙华,官 键. 单纯性适形放疗中晚期原发性肝癌的疗效评价[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(1): 55-57.
Chen LH, Guan J. Value of conformal radiotherapy for middle stage or advanced primary hepatocellular carcinoma [J]. *Diyi Junyi Daxue Xuebao (J First Mil Med Univ)*, 2003, 23(1): 55-57.
- [14] 黄 频,陈龙华,侯淑琴. 立体定向适形放疗对中晚期肝癌的疗效观察[J]. 第一军医大学学报, 2001, 21(1): 37-39.
Huang P, Chen LH, Hou SQ. Therapeutic effects of stereotactic conformal radiotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Diyi Junyi Daxue Xuebao (J First Mil Med Univ)*

Univ), 2001, 21(1): 37-39

[15] Dawson LA, McGinn CJ, Nomolle D, et al Escalated focal liver radiation and concurrent hepatic artery fluorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(11): 2210-2218

[16] Robertson JM, Lawrence TS, Andrews JC, et al Long-term results of hepatic artery fluorodeoxyuridine and conformal radiation therapy for primary hepatobiliary cancers [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 37(2): 325-330

[17] 李 玉, 闫 英, 张海波, 等 适形放射治疗结合介入治疗不直手术的原发性肝癌 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2003, 12(1): 30-32
Li Y, Yan Y, Zhang HB, et al Three-dimensional conformal radiation combined with transarterial chemoembolization for unresectable primary liver cancer [J]. *Zhonghua Fangshe Zhongliuxue Zazhi(Chin J Radiat Oncol)*, 2003, 12(1): 30-32

[18] 赵敏芳, 袁亚维, 卜俊国 介入和分次立体定向适形放射治疗原发性肝癌的疗效观察 [J]. *实用肿瘤学杂志*, 2001, 15(4): 277-278

[19] Yanada 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

[20] 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

[收稿日期] 2004-04-02 [修回日期] 2004-08-07
[本文编辑] 曹 静

· 短篇报道 ·

增殖型糖尿病性视网膜病变血浆、房水、玻璃体 VEGF 含量分析

Analysis of vascular endothelial growth factor concentration in plasma, aqueous humor and vitreous body with proliferative diabetic retinopathy

祝敏燕^{1,2}, 韩丽荣¹, 沈 茜³

(1. 第二军医大学长海医院眼科, 上海 200433; 2 解放军第 411 医院眼科, 上海 200081; 3 第二军医大学长海医院实验诊断科)

[关键词] 血管内皮生长因子; 糖尿病性视网膜病变

[中图分类号] R 587.2 [文献标识码] B [文章编号] 0258-879X(2004)11-1250-01

* 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)被认为是眼内最有可能的新生血管生长因子。增殖型糖尿病性视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)主要是由于新生血管引起的致盲眼病。本研究通过检测 PDR 患者血浆、房水、玻璃体中 VEGF 含量来探讨其在 PDR 发展变化中的作用。

1 临床资料

在长海医院眼科确诊为 PDR 并需手术患者 15 例, 男 8 例, 女 7 例, 平均 64 岁; II 型糖尿病病史 5~ 18 年, 平均 16 年, 收集其血浆、房水、玻璃体标本作为实验组。对照组选取除老年性白内障外无全身其他疾病的患者 18 例, 男 10 例, 女 8 例, 平均年龄 62 岁, 收集其血浆、房水作为对照组的血浆、房水标本。选取车祸意外死亡 6 h 以内健康人(尤其无眼部并发症及眼外伤) 12 例, 男 7 例, 女 5 例, 平均年龄 46 岁, 收集其玻璃体作为对照组的玻璃体标本。

2 结果和讨论

PDR 患者血浆、房水、玻璃体 VEGF 含量分别为 (53.36±3.28)、(184.86±12.60)、(741.70±92.02) pg/ml, 对照组血浆、房水、玻璃体 VEGF 含量分别为 (178.30±10.13)、(90.06±18.32)、(94.38±21.21) pg/ml。PDR 患者血浆 VEGF 含量明显低于对照组 ($F=2.38, P<0.05$), 房

水、玻璃体 VEGF 含量明显高于对照组 ($F=1.35, 3.23, P<0.01$)。PDR 患者血浆、房水、玻璃体 VEGF 含量 3 者比较有显著性差异 ($F=4.38, P<0.05$)。但直线相关分析发现 PDR 患者血浆 VEGF 与其玻璃体 VEGF 无相关关系 ($r=0.3032, P>0.05$)。

本实验发现 PDR 患者血浆中 VEGF 含量明显低于房水和玻璃体中的 VEGF 含量, 分别为房水和玻璃体的 1/5 和 1/14, 且与玻璃体 VEGF 无相关关系。这说明 PDR 患者玻璃体中大量的 VEGF 是来源于眼内, 而不是血液。有人推测玻璃体中大量 VEGF 是由缺血缺氧的视网膜所释放, 促使视网膜产生新生血管, 并向前扩散进入玻璃体, 使玻璃体中 VEGF 含量增加; 玻璃体中大量的 VEGF 继续向前扩散, 进入房水, 使房水中 VEGF 含量增加。这也是糖尿病性视网膜病变晚期虹膜红变和新生血管性青光眼的发生原因。可见眼内尤其是玻璃体内大量的 VEGF 促进了新生血管生成, 即 VEGF-新生血管-PDR。因此玻璃体内的 VEGF 对 PDR 发展、恶化过程中起了关键性的作用。

[收稿日期] 2004-03-17 [修回日期] 2004-05-10
[本文编辑] 曹 静

* [作者简介] 祝敏燕(1970-), 女(汉族), 硕士, 主治医师
E-mail: zymsecond@yahoo.com.cn