

结合改良主动呼吸门控技术的体部立体定向放射治疗对原发性肝癌的近期疗效观察

杨焱, 孙新臣, 刘永彪, 张胜, 曹远东

(南京医科大学第一附属医院放射治疗科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨结合改良主动呼吸门控(active breathing control, ABC)技术的体部立体定向放射治疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)对原发性肝癌的疗效。方法:对病理组织学证实的 7 例原发性肝癌患者(包括门脉癌栓 2 例)应用结合改良 ABC 技术的 SBRT, 观察其不良反应和近期疗效。计划治疗野 6~8 个, 单次剂量 3.5~6.0 Gy, 2~5 次/周, 照射总剂量 40~60 Gy。治疗计划中 $\geq 90\%$ 的等剂量线包绕计划靶体积(planning target volume, PTV)。平均肝脏剂量均 < 25 Gy, 接受 ≥ 30 Gy 剂量照射的正常肝百分体积均 $< 30\%$ 。结果:7 例肝癌患者完全缓解 0 例, 部分缓解 4 例, 无变化 2 例, 进展 1 例。1 年生存率为 42.8%, 中位生存时间 10 个月。结论:结合改良 ABC 的 SBRT 安全、可靠, 有助于提高原发性肝癌肿瘤局部和区域控制率, 减轻不良反应, 进而显著提高患者生存率。

[关键词] 原发性肝癌; 体部立体定向放射治疗; 改良主动呼吸门控技术

[中图分类号] R815

[文献标识码] B

[文章编号] 1007-4368(2012)11-1555-04

体部立体定向放射治疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)是一种针对肿瘤放射治疗靶区的低分割大剂量的放射治疗方法^[1]。SBRT 利用精确的立体放疗定位系统, 其放疗计划与以往的放疗计划相比, 定位及照射剂量更精确, 肿瘤靶区能够实施低分割大剂量的放射治疗。

原发性肝癌(primary liver carcinoma, PLC)是我国常见的恶性肿瘤之一, 大多数患者就诊时已失去手术机会, 其中多数伴有门静脉癌栓, 使这部分患者亦失去介入治疗的机会^[2]。近年来随着计算机技术、放射生物学及放射物理学的发展, 三维适形及调强放疗、立体定向放射治疗等精确放疗开始应用于肝癌的治疗, 并取得了较好的疗效, 部分患者甚至获得二次根治切除的机会, 为部分不能切除的肝癌患者提供了新的可供选择的治疗策略。然而, 呼吸运动能造成肝癌放疗靶区的扩大, 限制了放疗剂量的增加^[3]。

经典的主动呼吸控制(active breathing control, ABC)提供了一种减少呼吸运动的简便方法, 可以解决一部分呼吸运动对肿瘤精确放疗的影响。采用结合改良 ABC 技术的 SBRT 对 PLC 患者实施大剂量分割治疗近期疗效明显, 在肝癌组织接受高剂量照射的同时显著减少正常肝组织和周边正常器官的受照剂量, 从而有可能提高中晚期肝癌姑息性放疗的效果^[4]。本研究回顾性分析了南京医科大学第

一附属医院放射治疗科采用结合改良 ABC 技术的 SBRT 治疗 7 例 PLC 患者的临床资料, 以探讨影响疗效的因素。

1 对象与方法

1.1 对象

选取于 2010 年 7 月~2011 年 12 月的 PLC 患者 7 例, 其中男 5 例, 女 2 例, 中位年龄 57 岁(39~76 岁)。均经病理组织学检查证实为 PLC, 其中 2 例 B 超及 CT 提示有门静脉癌栓。所有病患均未经手术治疗。按国际抗癌联盟(international union against cancer, UICC)的标准, 肝癌 TNM 分期均为 T3 期以上, 无腹水。其中肿瘤直径 < 5 cm 3 例, 肿瘤直径 ≥ 5 cm 4 例。根据 Child-Pugh 肝功能分级标准, A 级 2 例, B 级 5 例。计划期间建立完整剂量体积直方图(dose-volume histogram, DVH)等资料。

1.2 方法

1.2.1 放射治疗方法

应用瑞典医科达 PreciseLINAC 直线加速器 6 MVX 线及三维治疗计划系统进行 SBRT 计划设计。采用记忆体模固定体位, 同时观察肝脏随呼吸运动的移动情况, 训练平静呼吸, 在使用改良 ABC 的情况下行 CT 增强扫描定位。分别以病变部位层距 3 mm, 病变两端层距 5~8 mm 行连续 CT 扫描。CT 扫描范围自膈顶上 3 cm 至右肾下极。获得图像

资料后通过网络传输至三维治疗计划系统,由2名放射肿瘤科医师共同勾画出大体肿瘤体积(gross target volume,GTV)。计划靶体积(planning target volume,PTV)确定原则:GTV<3 cm,外扩1.5~2.0 cm;GTV 3~5 cm,外扩1.0~1.5 cm;GTV 5~10 cm,外扩0.5~1.0 cm;GTV>10 cm,不外扩。由临床医师和物理技师勾画靶区和危险器官(organs at risk,OARs)。OARs包括正常肝组织、胰腺、肾、脊髓等组织。采用6~8个共面或非共面照射野,使90%的等剂量曲线覆盖PTV,并使正常组织不超过各自的耐受剂量。通过DVH进行评估并优化放射治疗方案。

放射治疗处方剂量确定原则如下:肿瘤直径<3 cm,6 Gy×8次,5次/周,总剂量48 Gy;肿瘤直径3~5 cm,(4~6 Gy)×(8~15次),3~5次/周,总剂量48~60 Gy;肿瘤直径5 cm以上,(3.5~6.0 Gy)×(8~15次),2~5次/周,总剂量35~60 Gy。射野的形状通过射线视观(beam eye view,BEV)设计,以保证靶区在射野内,并尽量避开十二指肠、胰腺、肾脏、胃和脊髓等重要脏器。用DVH确定最佳的治疗计划。优化指标:≥90%的等剂量曲线包绕PTV;PTV剂量均匀性为90%~102%;OARs不超过其耐受剂量;平均肝脏剂量<25 Gy;接受≥30 Gy剂量照射的正常肝百分体积越小越好,本研究中均<30%。治疗期间给予常规护肝治疗,不予任何化疗药物同步治疗。

1.2.2 改良的主动呼吸控制系统

医科达ABC系统包括手推车装置、患者呼吸系统、反光镜、控制模块、软件控制系统。患者呼吸系统包括吹口、过滤器、鼻夹、传感器涡轮和触发呼吸控制的气球阀门。传感器涡轮和气球阀门与控制模块相连接,传感器涡轮可检测流经呼吸管的气流量而形成流量曲线,当达到预先设置的阈值体积时触发气球阀门呼吸控制。患者首先接受30~45 min改良ABC训练,测得患者最大屏气时间,设定阈值体积。放疗时可通过反光镜看到治疗床前手推车装置上显示器的呼吸流量曲线。技术员通过另一连接控制模块的笔记本显示屏观察患者呼吸周期,保证患者在特定的呼吸时相接受放疗,减小由于呼吸动度引起的靶区位置的不确定性。

本研究中ABC的改良之处:治疗之前给予患者氧流量5 L/min的100%纯氧面罩吸氧5~10 min(平均为7.8 min),同时予心电监护仪监测,血氧饱和度为98%~100%,治疗过程中患者均吸入100%纯氧,并且心电监护仪监测血氧饱和度均维持在98%以上。

1.2.3 随访及疗效评价标准

治疗期间每周检查血常规、肝功能1次,治疗前及治疗后查肿瘤标志物及CT、B超等,按WHO肿瘤分期疗效报告标准评价疗效及不良反应。具体评价标准如下:于放射治疗结束1个月内行首次肝脏增强CT扫描检查进行评价,首次检查后间隔2个月行第2次CT检查,以后每间隔3个月复查CT。直至随访1年后再适当延长CT检查的间隔时间,并改为B超检查,以进行疗效评价。生存率和局部病变无进展率采用Kaplan-Meier法计算。

1.2.4 早期放射反应评价

肝脏采用NCI-CTC2.0毒性标准,标准为1级:血清转氨酶为正常值的1.26~2.50倍;2级:血清转氨酶为正常值的2.6~5.0倍;3级:血清转氨酶为正常值的5~10倍。急性上消化道反应参照RTOG(Radiation Therapy Oncology Group)急性放射反应评分标准,0级:无恶心、呕吐;1级:恶心;2级:呕吐可控制。白细胞(white blood cell,WBC)下降1级:3.0~3.9×10⁹/L;下降2级:2.0~2.9×10⁹/L。血小板下降1级:75~99×10⁹/L。

1.3 统计学方法

采用SPSS13.0统计软件,用Kaplan-Meier法计算生存率。

2 结果

2.1 近期疗效

完全缓解(肿瘤完全消失)0例,部分缓解(肿瘤缩小50%以上)4例(57.1%),无变化(肿块缩小不及50%或增大未超过25%)2例(28.4%),进展(病变增大25%以上或出现新的病灶)1例(14.2%)。<5 cm的肿块有效率66.7%(2/3),>5 cm肿块有效率为50%(2/4)。1年生存率为42.8%,中位生存时间为10个月(Kaplan-Meier法计算得出的生存率)。

2.2 不良反应

急性肝脏毒性1级2例,≥2级0例;消化道反应0级、1级、2级分别为4例、2例、1例。白细胞下降1级2例,2级3例;血小板下降1级1例。

3 讨论

PLC是全球范围常见的恶性肿瘤之一,5年生生存率大约只有5%,是病死率排名第3位的肿瘤,而在我国仅次于肺癌,位居第二^[5]。因其恶性度高、病情进展快,大部分PLC患者(>80%)就诊时已为晚期,不适合手术切除。晚期PLC的治疗尚无标准治

疗方案,预后差,传统化疗后平均的中位生存期仅为 3~5 个月。随着放射生物学及放射物理学的发展,三维适形及调强放疗,SBRT 开始应用于肝癌的治疗,取得了较好疗效,为部分不能手术切除的肝癌患者提供了新的可供选择的治疗策略^[6-7]。

放射治疗在 PLC 上的运用经历了全肝照射、局部照射、全肝移动条照射、局部超分割照射等历程,临床效果均不满意,生存率无明显提高。传统的外照射需要照射大体积的正常肝组织,靶区剂量无法提高,而 SBRT 技术采用多个共面或非共面照射,高剂量区集中在靶区上,病变周围正常组织受照射量小,因而照射总剂量最高甚至可递增至 90 Gy。有研究发现,靶区剂量大于 70 Gy 的患者能获得 17 个月的中位生存期^[8-10],可与手术媲美,表明靶区剂量是除肝脏肿瘤大小以外的独立预后指标。此外,在绝大多数情况下,患者出现门静脉癌栓既是预后不良因素,又是许多治疗如介入治疗、肝脏移植等的禁忌证。而 SBRT 对肝癌合并门静脉主干癌栓的控制有着较好的效果^[11],因此有着重大的临床运用价值。

然而,肿瘤随呼吸运动是影响精确放疗的主要问题。ABC 技术是在放疗时将呼吸临时暂停在呼吸周期的某一阶段,从而有效减少放疗过程中靶区运动^[12]。但是 ABC 必须通过呼吸的临时暂停来实现,而呼吸暂停理论上可能导致全身不同程度的缺氧,并且极有可能因为呼吸暂停而使肿瘤缺氧状态加剧而导致治疗效果的下降。临床上经常看到施行 ABC 治疗的患者在治疗中及治疗后出现疲乏、出汗、呼吸不畅、胸闷、头晕等不适主诉,有时部分患者还需要治疗中途进行适当的处理才能继续进行治疗,增加了治疗的时间和难度,降低了部分患者的治疗依从性。本研究通过在治疗之前给予患者 5 L/min 的 100%纯氧面罩吸氧 5~10 min (平均为 7.8 min),治疗过程中患者吸入的均为 100%纯氧。通过上述措施在治疗前及治疗中主动增加患者的血液氧气含量,有效缓解了患者在治疗过程中出现的缺氧表现,提高了患者对治疗的耐受性,缩短了治疗时间。并且有可能通过减轻肿瘤细胞的缺氧状态,提高肿瘤细胞对放射线的敏感性,降低放疗的不良反应,从而提高患者的治疗效果。

以往研究表明,手术切除虽然为肝癌治疗的首选方法,经手术治疗后小肝癌 1 年和 5 年存活率分别是 55%~70%和 18%~46%,而大肝癌切除后 5 年存活率为 26.2%~38.7%,术后平均 5 年生存率为 31%~56%^[13],另有报道称肝移植治疗肝癌术后 5 年

生存率可达 58%~69%^[14]。但是由于多数肝癌患者就诊已属中晚期,已不是手术及肝移植适应证,只有不到 20%的患者可进行手术或肝移植。此外,据一项基于我国 3 254 例肝癌病例的回顾性研究称,所有肝癌患者中首选放射治疗者约 9.3%,治疗 1 年生存率为 19.0%^[15],因此绝大多数的肝癌患者仍依赖全身药物治疗,但一般报道显示化疗并不能延长肝癌患者的生存期。本研究中 7 例患者治疗总有效率为 51.1%, < 5 cm 的肿块有效率 66.7%, ≥ 5 cm 肿块有效率为 50%,大大高于常规放射治疗,可与手术的疗效媲美。总之,改良 ABC 技术结合 SBRT 治疗 PLC 不良反应小,疗效较好,是 PLC 患者的新型治疗方式,但由于治疗的病例较少,观察时间短,其远期疗效及剂量选择还需进一步研究。

[参考文献]

- [1] 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等.肿瘤放射治疗学[M].北京:中国协和医科大学出版社,2008:829-835
- [2] Eccles C, Brock KK, Bissonnette JP, et al. Reproducibility of liver position using active breathing coordinator for liver cancer radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64(3):751-759
- [3] Lo SS, Dawson LA, Kim EY, et al. Stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Discov Med*, 2010, 9(48):404-410
- [4] Minn AY, Koong AC, Chang DT. Stereotactic body radiation therapy for gastrointestinal malignancies[J]. *Front Radiat Ther Oncol*, 2011, 43(3):412-427
- [5] Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(4):447-453
- [6] Lo SS, Teh BS, Wang JZ, et al. Imaging changes after stereotactic body radiation therapy for lung and liver tumors[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011, 11(4):613-620
- [7] 冯永,于长华,仲琴,等.同步与序贯化放疗在Ⅲ期食管癌治疗中的应用[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2010, 30(2):274-276
- [8] Andolino DL, Forquer JA, Henderson MA, et al. Chest wall toxicity after stereotactic body radiotherapy for malignant lesions of the lung and liver[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80(3):692-697
- [9] Goodman KA, Wiegner EA, Maturen KE, et al. Dose-escalation study of single-fraction stereotactic body radiotherapy for liver malignancies[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78(2):486-493
- [10] 李云辉,梁慧,张春虎.中药联合肝动脉化疗栓塞术治

疗原发性肝癌的临床观察[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2011, 31(5): 742-745

[11] 李岳山. 原发性肝癌 42 例三维适形精确放疗联合介入治疗临床观察[J]. 肿瘤研究与临床, 2007, 19(6): 421-423

[12] Molinelli S, de Pooter J, Méndez Romero A, et al. Simultaneous tumour dose escalation and liver sparing in stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver tumours due to CTV-to-PTV margin reduction[J]. Radiother Oncol, 2008, 87(3): 432-438

[13] de Pooter JA, Wunderink W, Méndez Romero A, et al. PTV dose prescription strategies for SBRT of metastatic liver tumours[J]. Radiother Oncol, 2007, 85(2): 260-266

[14] Shimozawa N, Hanazaki K. Longterm prognosis after hepatic resection for small hepatocellular carcinoma[J]. J Am Coil Surg, 2004, 198(3): 356-365

[15] Zhou XD, Tang ZY, Ma ZC, et al. Surgery for large primary liver cancer more than 10 cm in diameter[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2003, 129(9): 543-548

[收稿日期] 2012-06-25

《南京医科大学学报(社会科学版)》简介

《南京医科大学学报(社会科学版)》于 2000 年底创刊, 2011 年改版为双月刊, 是江苏省教育厅主管, 南京医科大学主办的社科类期刊。十年来一直秉承为我国医疗卫生事业服务的办刊宗旨, 为卫生事业改革、医院管理、医学法学、生命伦理学、医学教育等领域提供学术交流的平台。《南京医科大学学报(社会科学版)》为《中国核心期刊(遴选)数据库》全文收录期刊、《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊、《中国学术期刊(光盘版)》全文收录期刊、《万方数据库——数字化期刊群》入编期刊, 连续两届荣获全国理工农医院校优秀社科学报, 2011 年更荣获全国理工农医院校优秀编辑团队的称号。2012 年全新推出, 欢迎投稿, 欢迎订阅!

地 址: 江苏省南京市汉中路 140 号 2 号楼 352 室
电 话: 025-86862036, 86862862
邮 箱: nyxb_sh@njmu.edu.cn
网 址: <http://jnmn.njmu.edu.cn/aumn/ch/index.aspx>