

医学参考报

放射医学与防护频道

Radiological Medicine and Protection

Number 04

执行主编介绍



邹跃 主任医师

医学博士，主任医师，硕士生导师，火箭军总医院肿瘤放疗中心主任。兼任：全军放射肿瘤学专业委员会委员、北京抗癌协会理事、北京医师协会放疗专科医师分会理事、北京医学会放射肿瘤学会委员、中华放射医学与防护杂志编委。火箭军总医院放疗中心团队联合采用调强放疗、立体定向放疗以及生物靶区技术，在最大程度杀伤肿瘤的同时，最大限度保护正常组织，形成了具有特色的放疗技术。近年注重照射部位及其累积照射剂量和体积对晚期肿瘤患者生存影响的研究，对晚期患者减轻痛苦、延长生命积累了较丰富的经验。

导读

- 乳腺癌保乳术后全乳放疗同步加量IMRT、IMRT-EB、VMAT剂量学分析 **2版**
- 乳腺癌保乳术后放疗调强技术探讨 **3版**
- 肿瘤体积和放疗剂量与肝癌放疗治疗的临床研究 **4版**
- 肝癌放疗治疗技术进展 **5版**
- 胰腺癌的术中放疗 **7版**
- miR-424*在X射线照射后的A549细胞体、内外及肺癌组织和血清中的表达 **8版**

使用低剂量 CT 扫描在 PET/CT 中应用效果评价



【据《Asian Pacific Journal of Cancer Prevention》2016年7月报道】
题：使用低剂量 CT 扫描在 PET/CT 中应用效果评价（作者 Zaman MU 等）

氟脱氧葡萄糖（18FDG）PET/CT 成像具有同时获得功能及解剖影像的优势，使之成为临床中不可替代的诊断手段之一。随着新治疗方法的临床应用，许多癌症生存率提高，尤其是淋巴瘤和儿童癌症。这些患者在他们的治疗过程中至少需要 2~3 个 PET/CT 扫描。然而，辐射剂量是一个令人担忧的问题，特别是在年轻人检查中。CT 扫描所产生的辐射剂量占受检者总有效辐射剂量 60% 以上，而且会增加二次肿瘤的风险。

巴基斯坦卡拉奇的阿加汗大学医院研究人员在 2016 年 3~4 月进行前瞻性研究评估病人接受全身 PET/CT 扫描的有效剂量。研究涵盖 63 例不同癌症患者，其中 20 例（32%）淋巴瘤，9 例（14%）胃肠道肿瘤，6 例（10%）乳腺癌，5 例（8%）卵巢癌，5 例（8%）不明原发肿瘤，4 例（6%）肾癌，4 例（6%）膀胱癌和 10（16%）例其他部位癌症。患者平均年龄为 49 ± 18 岁，男女比例为 35 : 28（56% : 44%）。平均体重指数（BMI）为 $24.42 \pm 4.22 \text{kg/m}^2$ 。平均空腹血糖水平为

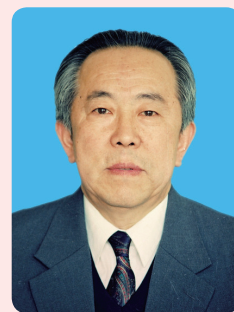
$111 \pm 26 \text{mg/dl}$ 。PET/CT 为东芝公司生产，采用硅酸镓（LSO）晶体探测器，TOF 技术的时间分辨率小于 450ps。患者根据治疗标准指南准备，18FDG 以 3MBq/Kg 注射，并使用低剂量平扫 CT 方案（LDNECT）。18FDG 的有效剂量通过乘以 MBq 中的注射剂量系数 $1.9 \times 10^{-2} \text{mSv/MBq}$ 计算。通过将剂量长度乘积（Dose Length Product, DLP）与 ICRP 转换系数“k” $0.015 \text{mSv/(mG} \cdot \text{cm)}$ 相乘计算出 CT 的有效剂量。

研究结果显示给予 18FDG 的中位剂量为 194MBq（范围：139~293）。CTDIvol 中位值为 3.25（2.4~6.2），DLP 中位值为 334.95（246.70~576.70）。18FDG 的有效中位剂量为 3.69mSv（范围：2.85~5.57）。低剂量平扫 CT 检查的中位有效剂量为 4.93mSv（范围：2.14~10.49）。全身 PET/CT 加低剂量平扫 CT 检查中位总有效剂量为 8.85mSv（范围：5.56~13.00）。该研究中患者全身 PET/CT 的中位有效剂量显著降低。因此得出结论，建议遵守最新指南中剂量减少方案及使用具有更好信噪比的飞行时间（TOF）扫描仪来实现降低有效剂量，从而降低年轻患者辐射相关的二次肿瘤风险。

（火箭军总医院 段影 报道）

专家点评

1935年10月生，山东省禹城县人，汉族，中共党员。1960年北京医科大学医疗系医学专业毕业，获学士学位。中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所研究员，原所长兼党委书记，从事辐射防护与安全研究工作近50年，其中从事医用辐射防护与质量保证研究工作近30年，曾获得国防三等功一次，卫生部甲级成果奖二项和国家科技进步三等奖一项。曾负责并完成国家政府基金项目和 WHO、IAEA 合作项目共8项，发表中英文论文100多篇，参与编写专著五部，现任中华放射医学与防护杂志名誉总编辑，中国核学会辐射防护学会常务理事。曾任中华医学会理事，中国医学装备协会常务理事，中华医学会放射医学与防护学会常务副主任、中国核学会辐射防护学会副理事长，国家核事故应急救援顾问组成员，卫生部核事故医学应急救援顾问组成员以及多种杂志的副总编辑、编委等工作。



尉可道 研究员

放射线是放疗医生治疗肿瘤的利器，犹如握在手中的一把双刃剑，锋利的刀锋行走在肿瘤组织与正常组织间狭窄的交界线上，以达到最大限度地杀伤肿瘤组织、最大限度地保护正常组织的目的，如稍有疏忽，便可导致患者正常组织放射损伤，且可能是不可逆的严重损伤，甚至威胁生命。肿瘤放射治疗技术诞生一百多年来，国内外已有多起严重放射损伤病例的报道，实际在临床上更多的患者放疗后承受着“可耐受”的放疗并发症或放疗反应。严重放射损伤出现的原因是多方面的，主要包括辐射安全管理不到位、不同组织间放射敏感性差异、放射治疗技术优劣等，而近年来放射治疗技术的进步和优选更是为肿瘤放疗临床上放射损伤不断减少做出了主要的贡献。例如外照射技术从普通放疗技术逐步发展到三维适形放疗、调强放疗、图像引导精确放疗、断层调强放疗、容积调强放疗、以及近年国内外发展较快的质子和重离子放

疗等等，每一次放疗技术的进步，都转化为临床放疗中患者的获益，即在减少或不增加放疗毒副作用的基础上放疗适应症的拓宽、生活质量的改善、肿瘤控制率的提高以及生存期的延长。

本期放射医学与防护频道刊登6篇放疗相关的报道，其中3篇介绍了近年国内外放疗的进展，特别是肝癌、胰腺癌放疗的进展引人注目。在过去，由于正常肝脏和肠道的放射耐受性差和落后的放疗技术，放射治疗在治疗肝癌和胰腺癌中的作用有限，因此肝癌、胰腺癌治疗指南并不建议将放疗作为治疗选择。然而近年放疗越来越多的用于肝癌和胰腺癌治疗。另几篇报道介绍了作者本单位在乳腺癌、肝癌放疗中保护正常组织的临床经验和基础研究结果。此外，本期也报道了3篇放射检查相关的最新进展，供读者参考。

消息



医学参考报社网站已开通，以放射医学与防护频道为主的各频道，现正免费注册网站会员，并可网上阅读报纸以及参加继续医学教育等学术活动。

网址：www.yxckb.com

终校	排版设计	年 月 日	经营监管部	年 月 日
	编辑出版	年 月 日	总编室	年 月 日

乳腺癌保乳术后全乳放疗同步加量 IMRT、IMRT-EB、VMAT 剂量学分析

【据《PLOS ONE》2015年3月报道】题:乳腺癌保乳术后全乳放疗同步加量 IMRT、IMRT-EB、VMAT 剂量学分析(作者 Sandong Wu 等)

来自中国厦门肿瘤中心的 Sandong Wu 等进行了一项研究,目的是比较乳腺癌保乳术后全乳放疗同步加量三种治疗 IMRT、IMRT+ 电子线、VMAT 的靶区剂量及危及器官剂量。

靶区的 CI 指数和 HI 指数是评价放疗计划的重要参数,也是影响保乳术后放疗的重要因素。EORTC 早期关于“加量组与不加量组”的研究显示使用电子线、光子线及内插值技术来加量后的美容效果无显著差异。可是长期随访发现光子线照射对美容效果的影响是最为显著,原因是光子线的剂量特性和当时的治疗技术局限,因此受到大剂量照射的乳腺体积越多则美容效果越差。电子线补量照射与仅光子线照射的剂量学分析结论相同,而他们的 CI 指数比较结论相反。由于电子线剂量学特点:比较适合表浅肿瘤,因此肿瘤加量较多使用电子线照射。然而深部肿瘤需要使用高能电子线,这势必增加了心脏、肺及正常乳腺组织的剂量。由于目前尚无乳腺癌保乳术后全乳放疗加量照射的统一治疗标准,该研究旨在确定一个最优方式为临床提供依据。

方法是选择入组 10 例早期左侧乳腺癌保乳术后患者,每位患者设计 IMRT、IMRT+ 电子线、VMAT 三种治疗计划。

结果是 VMAT 计划的靶区 CI 指数明显优于 IMRT 和 IMRT-EB ($P < 0.05$),加量区 CI 指数 VMAT 计划明显优于 IMRT ($P=0.018$) 及 IMRT-EB ($P < 0.001$),IMRT 但加量区 CI 指数优于 IMRT-EB ($P=0.002$)。VMAT 计划的患侧肺的 V_5 、 V_{10} 及 D_{max} 值高于 IMRT 和 IMRT-EB ($P < 0.05$),心脏的 V_5 、 V_{10} VMAT 计划高于 IMRT 和 IMRT-EB ($P < 0.05$),IMRT 与 IMRT-EB 的危及器官无统计学差异 ($P > 0.05$)。

该研究中,靶区的 CI 指数 VMAT $>$ IMRT $>$ IMRT+EB,靶区的 HI 指数三种计划无显著差异。而且心脏及患侧肺的低剂量区 VMAT $>$ IMRT $>$ IMRT+EB。临床上全乳加量放疗不同技术都存在缺陷。放疗计划基于实时 CT 影像,一旦靶区剂量覆盖满足不影响临床要求的情况下选择正常组织尽量低的治疗技术。发现 IMRT 计划更容易同时满足靶区剂量覆盖

及对正常组织的限量,是同步加量照射的最优选择。

随着乳腺癌放疗的进展,患者生存期的延长让长期随访更加关注远期放疗毒性。VMAT 技术特性会增加周边正常组织尤其是肺的散射剂量。剂量学分析发现切线野 IMRT 较多角度 IMRT 及 VMAT 能够更有效的降低肺癌的发生率。VMAT 计划患侧肺的 V_5 、 V_{10} 高于另外两种计划,从而导致 VMAT 计划的诱发肺癌风险也为最高。但长期随访结论不明确。

较差的治疗技术及对内乳淋巴结的照射会诱发心脏病影响早期乳腺癌放疗后的生存质量。有研究指出 1980 年以后的放疗患者心血管疾病的致死率增加,但其实放疗对心血管系统的影响可能有长达 30 ~ 40 年的潜伏期,该研究也指出 VMAT 计划的心脏低剂量区要优于 IMRT 计划及 IMRT+EB 计划,且随访无诱发心血管疾病报道。因此,进一步研究希望明确 VMAT 计划是否适用于乳腺癌治疗。

该研究显示比较乳腺癌保乳术后全乳放疗同步加量三种治疗 IMRT、IMRT+ 电子线、VMAT 的危及器官剂量,VMAT 的靶区剂量覆盖更佳,但是在心脏、肺的低剂量区明显高于 IMRT 及 IMRT+EB。IMRT 靶区覆盖略低于 VMAT 但优于 IMRT+EB,所以 IMRT 技术更适合乳腺癌保乳术后全乳同步加量放疗,即能有效保证靶区剂量覆盖又能有效控制正常组织剂量,尤其是对心脏、肺的剂量限制。然而,该研究入组样本量较小,针对 SIB 不同技术可行性需要临床更大样本评估。

(火箭军总医院 陈慧茹 报道)

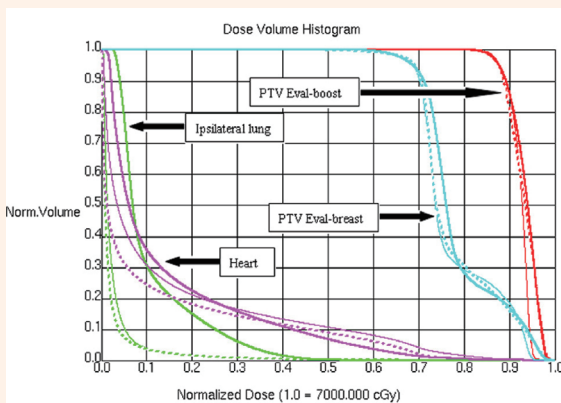


图 2 三种计划靶区及部分组织 DVH 图

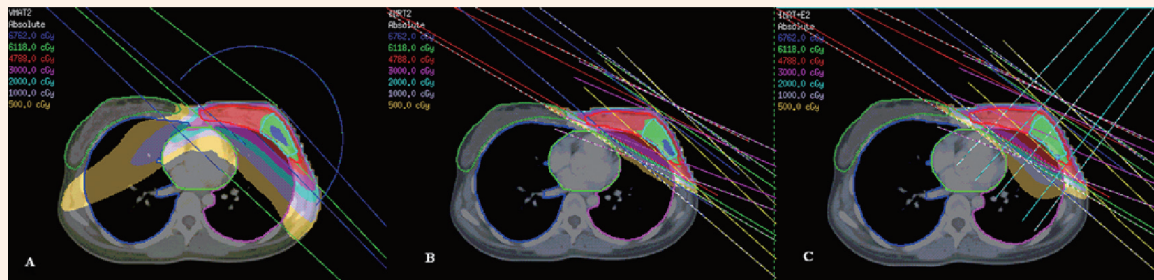


图 1 VMAT (A)、IMRT (B)、IMRT-EB (C)。三种计划靶区剂量分布图

迭代重建在肺结节筛查中应用

【据《实用医院临床杂志》2017年1月报道】题:低剂量 CT 与迭代重建技术在肺癌早期筛选中的应用进展(作者尹芳艳、蒲红等)

由于 CT 的广泛应用,大气污染的严重,烟草的大量消费,以及遗传基因易感性等因素,肺结节的检出率逐年增高,荷兰 Erasmus 大学医学中心对 7,155 例患者经 CT 发现的 9,681 个非钙化结节进行分析发现,体积 $\leq 100\text{mm}^3$ 的结节,肺癌的概率仅 0.6%,最大径 $< 5\text{mm}$ 的结节,肺癌概率仅 0.4%,与未发现肺结节的受试者之间并无差别,结节体积为 $100 \sim 300\text{mm}^3$ 或直径 $5 \sim 10\text{mm}$ 时,其为肺癌的概率处于中等水平,分别为 2.4% 级 1.3%。所以呈现出肺结节检出率很高,癌变率却不高。这样良恶性结节的鉴别就给我们带来很大的挑战。

通常对于肺结节处理,有以下几种方法,LDCT 发现的不确定结节的随访中,采用 PET 及计算结节倍增时间能有效提高诊断准确性,但在非实性及较小的实性肺癌中常呈假阴性。由于容积效应,FDG-PET 在肺癌筛查中,对于 8mm 以下的结节不具有优势。而且 FDG-PET 价格昂贵,广泛应用不符合我国国情。

综上所述,低剂量螺旋 CT 肺癌筛查专家共识对于 8mm 以下结节,建议按时 CT 复查来确定良恶性。多次 CT 复查,人们会担心 CT 辐射引起身体的伤害。

尽管 CT 检查每次所受剂量不高,尤其低剂量 CT 扫描的应用,已经将胸部 CT 扫描降至普通胸部扫描的 1/4 ~ 1/3,但是依然不容忽视 CT 辐射的安全问题,在 CT 检查为我们提供巨大医疗价值的情况下,我们希望提高 CT 技术来进一步降低胸部 CT 的量,来降低人群中医疗照射的剂量。迭代重建技术的应用进一步降低了 CT 扫描的辐射剂量。

迭代重建和解析重建比较,推广优势迭代重建算法是根据成像系统的物理模型和探测数据的统计特性建立高斯或泊松分布的统计学模型,这一类算法并不是新兴的算法,在此之前,由于其计算量过大、重建时间过长,与 FBP 相比不具优势,仅仅被利用于 PET、SPECT 等领域。

近年来随着迭代技术的逐渐成熟,已经不仅仅限于各个厂商最高端设备才配置迭代重建平台,最新推出的 64 排 CT、16 排 CT 均搭载了迭代技术,并且作为国产厂商的代表,联影最新的 16 排 CT 也搭载了 KARL 3D 迭代重建技术,预期随着迭代技术的不断发展与进步,将会让更多患者受益。

随着迭代重建技术的推广,接受 CT 检查时所受辐射剂量将会越来越小,肺结节反复监控力度会更高,肺癌的早期发现会更多。

(解放军 532 医院 李琪 报道)

医学参考报

放射医学与防护频道

理事长兼总编辑: 巴德年
副理事长: 曹雪涛等
理事会秘书长: 周赞

社长: 魏海明
副社长: 吕春雷
副社长: 周赞

社址: 北京西城区红莲南路30号4层B0403
邮编: 100055
总机: 010-63265066

名誉主编: 吴祖泽 潘自强
主编: 马力文
副主编: 陈英 刘 强 梁 莉 刘芬菊 尚 兵 邹 跃
常务编委:
陈红红 丁振华 郭国栋 江其生 金顺子 吕慧敏
吕玉民 李君利 李 蓉 李连波 刘玉龙 冉新泽
田 梅 问清华 万 玲 邢志伟 张照辉 朱国英
编委:
崔凤梅 崔 勇 曹宝山 高林峰 高 玲 何 玲
鞠永健 金义光 刘福东 凌光华 李 丹 刘鉴峰
林 智 廖京辉 马庆录 马国林 宁 静 任福利
邬家龙 乌丽娅 王墨培 王嘉东 王治东 王志成
魏伟奇 肖德涛 谢 萍 肖 宇 徐 畅 姚 波
余长林 余祖胤 杨文峰 尹再哲 岳 瑶 张继勉

张玉松 张 庆 朱卫国 赵 刚 赵超英 左雅慧
专家委员会主任委员: 尉可道
专家委员会副主任委员: 贾廷珍 白 光
委 员:
傅宝华 龚守良 龚怡芬 姜恩海 李开宝 罗庆良
施仲齐 粟永萍 童 建 王洪复 王继先 王文学
王桂林 杨业鹏 周湘艳 张淑兰
编辑部主任: 张照辉
编辑部副主任: 曹宝山 廖京辉 宋娜玲
编 辑: 陈 森 岳 瑶 尹文净 张 煜
学术发展部主任: 梁 莉
学术发展部副主任: 王墨培

乳腺癌保乳术后放疗调强技术探讨

【据《中华放射肿瘤学杂志》2017年7月报道】题：乳腺癌保乳术后全乳及锁骨上下区三种调强剂量学分析（作者陈慧茹等）

相较常规乳腺癌保乳术后放疗而言，前哨或腋窝淋巴结数≥1者需胸壁同锁骨上下区同时照射的患者，此类型靶区在常规乳腺癌保乳术后胸壁靶区基础上增加了锁骨上下区，来自火箭军总医院的陈慧茹进行了一项研究，该研究比较IMRT、DMLC及VMAT 3种调强计划，对靶区及危及器官做剂量学分析，为临床提供依据。对火箭军总医院肿瘤放疗科2012年10月~2016年4月女性乳腺癌保乳术后14例放疗患者设计三种调强计划。

采用“双95”标准（95%剂量线4,750cGy包绕95%以上靶区体积），以剂量体积直方图为依据，对三种计划进行对比分析。 $CI=VRI/TV$ ，VRI表示包含处方剂量的PTV体积，TV表示PTV的总体积； $HI=(D_2 \sim D_{98})/D_{50}$ ， D_2 指DVH图上2%的靶区体积对应的剂量， D_{98} 指DVH图上98%的靶区体积对应的剂量， D_{50} 计划给予的处方剂量。

PTV间剂量学参数比较：IMRT、DMLC、VMAT的PTV的 V_{95} 、 V_{98} 、 CI 、 HI 值组间比较结果均为VMAT最优，见表1。

OAR剂量学参数比较：患侧肺 V_5 、 V_{20} 、 D_{mean} 值VMAT计划值均最优，其余相近；健侧肺 V_5 、 D_{mean} 值VMAT计划值均最优， V_{20} 基本无受量；见表2。左侧乳腺癌心

脏 V_{20} 值IMRT最高、 V_{30} 值VMAT最低，其余相近；右侧乳腺癌心脏 V_{10} 、 D_{mean} 值VMAT计划值均最优，其余相近；见表3。脊髓 D_{mean} 值VMAT最低（表4）。

机器跳数和治疗时间比较：DMLC < VMAT < IMRT实际治疗时间需考虑多种因素MU值可作为参考因素。见表4。

乳腺本身形状不规则使得靶区更为复杂，IMRT技术无法兼顾靶区剂量覆盖及正常组织限量，VMAT技术靶区剂量覆盖较好但患侧肺有略高的低量区，该研究中靶区的 V_{95} 、 V_{98} 、 CI 、 HI 值均为VMAT最优，患侧肺 V_5 、 V_{20} 及 D_{mean} 值VMAT计划值均最优，健侧肺 V_5 及 D_{mean} 值也为VMAT计划值最优。虽然患侧肺 V_5 、 V_{20} 同为放射性肺炎的影响因子，但放射性肺炎主要相关因素为患侧肺 V_{20} ，对患侧肺 V_{20} 的受照量每降低一个百分点都能有效的降低放射性肺炎的发病概率。且相对低的健侧乳腺受量，保证健侧乳腺功能。VMAT对患侧肺 V_{20} 的控制优势，加上相较于DMLC，VMAT对患侧肺剂量的有效控制进一步明确了VMAT的优势，所以乳腺癌保乳术后带锁骨上区治疗首选VMAT。

在带锁骨上区的乳腺癌治疗中，PTV的适形度受肺剂量限制与乳腺形状也有较大关系，但由于病例数尚少无法对乳腺形状做出分类，对此影响没有统计学研究，且远期疗效及并发症参照了常规乳腺癌保乳术后放疗限值。更准确数据需临床进一步论证。（火箭军总医院 陈慧茹 报道）

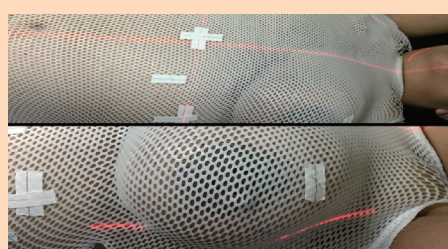


图1 使用体部热塑膜为保乳术后带锁骨上下区癌患固定体位

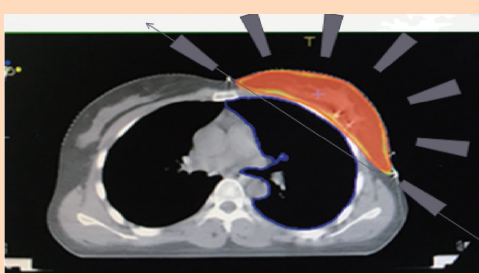


图2 IMRT及DMLC射野布野示意图

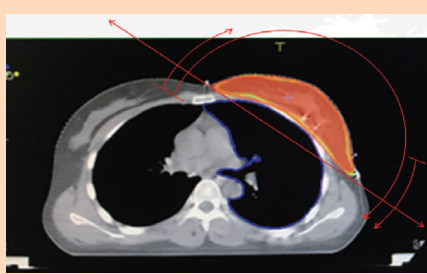


图3 VMAT布野示意图

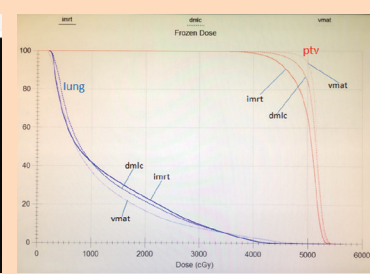


图4 靶区及患侧肺的剂量体积直方图

表1 3种计划间PTV参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	V_{95}	V_{98}	V_{105}	V_{110}	D_{max}	D_{mean}	HI	CI
IMRT	94.88 ± 1.31	89.47 ± 2.46	14.68 ± 6.45	0.04 ± 0.07	5,620.64 ± 32.75	5,098.71 ± 32.75	16.19 ± 1.78	0.78 ± 0.05
DMLC	94.00 ± 2.51	88.75 ± 3.85	16.94 ± 5.35	0.01 ± 0.01	5,567.00 ± 62.49	5,101.48 ± 38.15	17.12 ± 3.05	0.76 ± 0.06
VMAT	96.41 ± 1.23	92.85 ± 2.00	17.36 ± 5.70	0.01 ± 0.01	5,589.51 ± 49.27	5,132.90 ± 24.51	14.35 ± 2.02	0.84 ± 0.03
P值	0.004 ~ 0.272	0.004 ~ 0.433	0.245 ~ 0.875	-	0.002 ~ 0.331	0.016 ~ 0.975	0.003 ~ 0.221	0.002 ~ 0.925

表2 3种计划间肺参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	患侧肺				健侧肺		
	V_5	V_{10}	V_{20}	D_{mean}	V_5	V_{20}	D_{mean}
IMRT	84.43 ± 11.31	50.24 ± 8.47	26.27 ± 5.06	1,484.06 ± 193.00	41.72 ± 14.77	0.10 ± 0.14	506.25 ± 75.58
DMLC	71.50 ± 9.65	41.93 ± 6.82	21.17 ± 3.87	1,228.88 ± 131.02	35.77 ± 11.16	0.10 ± 0.22	479.42 ± 75.30
VMAT	65.09 ± 7.06	40.17 ± 5.55	19.64 ± 2.93	1,168.96 ± 105.69	24.62 ± 15.83	0.06 ± 0.12	411.49 ± 80.77
P值	0.001 ~ 0.009	0.002 ~ 0.177	0.001 ~ 0.022	0.001 ~ 0.008	0.013 ~ 0.026	0.262 ~ 0.858	0.003 ~ 0.074

表3 3种计划间心脏参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	左侧乳腺癌心脏				右侧乳腺癌心脏		
	V_5	V_{10}	V_{20}	D_{mean}	V_5	V_{20}	D_{mean}
IMRT	34.79 ± 5.42	10.26 ± 1.44	3.57 ± 1.65	1,059.80 ± 50.12	25.37 ± 16.80	3.45 ± 4.11	826.50 ± 226.24
DMLC	32.75 ± 4.03	8.64 ± 2.76	2.50 ± 1.61	1,003.23 ± 70.14	26.71 ± 12.87	1.70 ± 1.80	827.40 ± 139.92
VMAT	37.88 ± 9.05	8.56 ± 2.53	1.64 ± 1.16	1,026.81 ± 61.54	18.27 ± 11.16	1.63 ± 3.00	705.54 ± 179.29
P值	0.314 ~ 0.678	0.021 ~ 0.515	0.008 ~ 0.859	0.038 ~ 0.214	0.043 ~ 0.686	0.138 ~ 1	0.043 ~ 0.893

表4 3种计划间健侧乳腺参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	脊髓平均量	脊髓最大值	机器跳数
IMRT	929.18 ± 149.36	3,924.36 ± 785.99	1,146.52 ± 142.21
DMLC	799.89 ± 138.46	3,541.29 ± 534.43	730.58 ± 59.34
VMAT	648.24 ± 150.64	3,446.29 ± 623.6	969.26 ± 82.73
P值	0.001 ~ 0.004	0.074 ~ 0.551	0.001 ~ 0.002

肿瘤体积和放疗剂量与肝癌放射治疗的临床研究

【据《中华放射肿瘤学杂志》2017年7月报道】题：肿瘤体积和放疗剂量对体部 γ 刀治疗肝细胞肝癌的预后影响（作者段影等）

原发性肝癌包括肝细胞肝癌及肝内胆管细胞癌,其中肝细胞肝癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)占原发性肝癌百分之九十以上,是我国临床上常见且死亡率较高的恶性肿瘤之一。肝癌起病隐匿,就诊时绝大多数患者已处于晚期,患者生存期约3~4个月左右。伽玛刀以其靶区中心高剂量和病变周围区域剂量骤减为主要优势,逐渐成为治疗肝癌患者的一种新途径。最大肿瘤直径(Greatest Tumor Diameter, GTD)是多数文献中常用的描述肿瘤大小的指标,而GTV是否可作为一项肝癌的预后指标,及GTV与剂量的综合效应是一个值得探讨的问题。因此,为研究两者关系,来自中国北京的段影等人对2012年1月~2015年6月在本院接受伽玛刀放疗的69例HCC患者进行回顾性分析,现报道如下。

1 资料与方法

(1) 一般资料

病例选择标准:①根据美国肝病研究协会诊断标准全组病例经病理诊断或影像学检查结合甲胎蛋白AFP检测结果均确诊为肝细胞肝癌;②病灶数目<5个且肿瘤最大直径<10cm;③肝功能Child-Pugh分级A级;④患者无手术适应证或不愿手术;⑤无远处转移;⑥治疗前无严重并发症;⑦首程放疗者且材料完整。所有患者卡氏(Karnofsky, KPS)评分 ≥ 70 分。按上述标准,选择2012年1月~2015年6月间在我院接受体部伽玛刀治疗的HCC患者69例,其中18例经病理证实,其余病例为临床诊断。男55例,女14例,年龄35~80岁,中位年龄57岁。GTD为1.4~9.8cm。肿瘤单发33例,多发病灶36例。根据巴塞罗那(BCLC)分期,A期15例、B期24例、C期30例,其中合并门脉癌栓患者30例。乙型肝炎病史者52例其中6例合并丙肝。

(2) 治疗方案

采用Luna-260型月亮神伽玛刀放射治疗系统。勾画肿瘤靶体积(GTV)、计划靶体积(PTV)和危险器官,如十二指肠、胃、胰腺、肾脏和脊髓等。肿瘤体积GTV包括肝内所有肿瘤病灶,由计划系统自动计算,其大小为4.5~797.9cm³,中位体积是89.9cm³。通常采用50%或60%的等剂量曲线覆盖PTV,边缘照射总剂量36~50Gy,中位剂量45Gy,分割剂量4~5Gy,1次/天,5次/周,2~3周内完成治疗计划。

(3) 随访及评价标准

患者放疗期间每周复查血常规及肝功能,放疗结束后3~6个月行腹部CT和(或)MRI检查,以评估放疗疗效。之后每3个月随访1次,一年后,每半年随访1次,截止2016年10月末次随访日期,患者随访时间4~56个月,随访率100%。按照RECIST 1.1标准评价治疗后疗效。不良反应按照美国肿瘤放射治疗协作组(RTOG)放射损伤分级标准评价,分为1~4级。

(4) 统计方法

采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析,使用Kaplan-Meier法进行生存分析。组间比较用Log-rank法; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对于数值变量的节点选择通过受试者工作曲线(ROC)获得。应用Cox模型多因素预后分析。

2 结果

(1) 近期疗效及生存

总有效率(CR+PR)为66.7%(46/69),其中原发灶完全缓解(CR)为12例(17%),部分缓解(PR)为34例(49%),疾病稳定(SD)为20例(29%),疾病进展(PD)3例(5%)。1年生存率62%,2年生存率40%,中位生存期为18.6个月。

(2) 肿瘤体积界值的选取

以患者放射治疗后1年内死亡与否为金标准,存活患者中随访时间均满1年,对符合标准的69例患者绘制ROC曲线。GTV(未分级)判断患者放射治疗后1年内死亡与否的ROC曲线下面积为0.682(95%CI 0.557~0.806), P 值=0.012。根据ROC曲线上Youden指数最大的切点,确定GTV最佳判断界值为93.35cm³,敏感度为73.1%,特异度为34.9%。因此,最终93.35cm³作为肿瘤体积界值将患者分为小体积组(<93cm³)和大体积组(>93cm³),两组间患者生存差异有统计学意义($P=0.002$)。

(3) 预后分析

将一般临床因素6项(性别、年龄、是否乙肝、AFP正常与否、TACE治疗、是否手术)和肿瘤局部因素7项(BCLC分期、肝内瘤灶数目、门脉癌栓、GTV、GTD、放疗剂量、近期疗效)共13项因素分别进行单因素及多因素分析,结果显示GTV<93cm³($P=0.013$)及放疗近期疗效($P=0.000$)是影响患者的独立预后因素(见表1)。

(4) 肿瘤体积与放疗剂量对预后影响的分层分析

进一步依据GTV不同进行分层分析,发现当小体积组患者剂量 ≥ 45 Gy亚组

表1 生存预后分析

因素	病人数目	中位生存期	P值	
			Univariate	Multivariate
性别				
男	55	18 (12.2 ~ 23.8)	0.635	
女	14	14 (3.0 ~ 34.3)		-
年龄				
< 60	41	18 (12.0 ~ 24.0)	0.444	
≥ 60	28	15 (3.0 ~ 31.1)		-
乙肝				
否	17	23 (11.7 ~ 34.3)	0.535	
是	52	17 (9.0 ~ 25.0)		-
BCLC分期				
A	15	33 (8.5 ~ 57.5)		
B	24	21 (13.5 ~ 28.5)	0.022	
C	30	12 (9.9 ~ 14.1)		-
肝内瘤灶				
孤灶	33	22 (8.6 ~ 35.4)	0.134	
多灶	36	14 (7.3 ~ 20.7)		-
门脉癌栓				
否	39	23 (16.5 ~ 29.5)	0.018	
是	30	12 (9.9 ~ 14.1)		-
AFP				
≤ 20	21	22 (11.7 ~ 32.3)	0.515	
> 20	48	15 (7.4 ~ 22.6)		-
TACE				
否	55	17 (8.6 ~ 25.4)	0.475	
是	14	25 (13.9 ~ 36.1)		-
手术				
否	48	18 (10.3 ~ 25.7)	0.238	
是	21	26 (8.4~43.6)		-
GTV				
< 93cm ³	35	33 (20.7 ~ 45.3)	0.002	
> 93cm ³	34	12 (8.2 ~ 15.8)		0.013
GTD				
≤ 5 cm	40	22 (13.5 ~ 30.5)	0.028	
5~10cm	29	12 (7.8 ~ 16.2)		-
RT剂量				
< 45	13	12 (9.6 ~ 14.5)	0.035	
≥ 45	56	22 (15.5 ~ 28.5)		-
近期疗效				
CR+PR	46	26 (16.8 ~ 35.2)	0.000	
SD+PD	23	8 (4.5 ~ 11.5)		0.000

预后明显好于剂量<45Gy亚组,而在大体积组患者中提高照射剂量并未体现出生存优势(见表2)。

(5) 不良反应

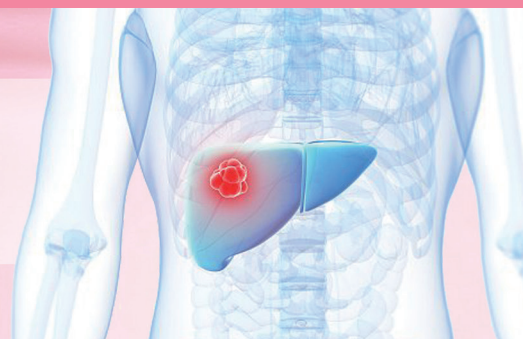
所有小体积组患者未发生 ≥ 3 级不良反应。大体积组患者3级放疗不良反应少(见表3),两组Fisher概率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本组RILD发生率为3%(2/63),均为非典型RILD,经保肝治疗后得以控制,无放射性相关死亡。

3 讨论

近年来,随着放疗技术的发展,SBRT已成为肝癌外照射的主流技术。国内外学者报道SBRT治疗肝癌均取得了较好的疗效。Que等回顾性分析2008和2012年间SBRT治疗115例晚期大肝癌患者,结果显示近期疗效为88.7%。中位生存期

下转第5版 ▶

肝癌放射治疗技术进展



【据《World J Gastroenterol》2016年3月报道】题:肝癌放射治疗技术进展(作者 Shin-Hyung Park 等)

放射治疗技术在过去二十年中已经取得很大进步。在引入三维适形放射治疗后,放射治疗已经越来越多地用于治疗肝细胞癌(HCC)。目前,更高级的技术,包括调强放射治疗(IMRT),立体定向放射治疗(SBRT)和带电粒子治疗。IMRT可以提高肿瘤剂量,同时保护正常组织。SBRT可以向小HCC给予非常高的辐射剂量,取得高的局部控制率84%~100%。各种图像引导技术用来提高放射治疗的精确度。这些先进技术在不增加辐射诱导肝毒性的情况下,为早期甚至晚期HCC患者给予高剂量放射治疗。然而,由于没有有效的工具来预测辐射野内或辐射野外的放射治疗或复发的反应,因此未来的研究应该集中于选择将从放射治疗中患者的受益。

放射治疗技术在过去二十年里有了很大的提高。在引入三维适形放射治疗后,放射治疗对肝细胞癌(HCC)的使用大大增加。目前,包括调强放射治疗,立体定向放射治疗,带电粒子治疗和图像引导放疗等更先进的技术越来越多地用于HCC的治疗。这些技术有助于早期和晚期HCC照射较高剂量的放射治疗,同时使辐射诱导的肝毒性最小化。

在过去,由于正常肝脏的耐受性差和落后的RT技术,放射治疗(RT)在治疗肝细胞癌(HCC)中的作用有限。因此,BCLC肝癌治疗的指南并不建议将RT作为HCC所有阶段的治疗选择,指南推荐手术治疗或局部消融治疗,如经皮乙醇注射或射频消融(RFA)用于治疗0期或A期的早期小肿瘤。建议将动脉化疗栓塞(TACE)用于B期大或多灶性HCC,像索拉非尼这样的新药剂被推荐用于晚期C期肝细胞癌,包括门静脉侵袭或淋巴结转移的患者。然而,由于许多患者不是这些治疗的适应者或没有有效地用TACE或索拉非尼治疗,所以有必要使用其他有效的局部治疗形式。

随着RT技术的发展,包括三维适形放射治疗(3D-CRT),调强放射治疗(IMRT),立体定向放射治疗(SBRT),带电粒子治疗和图像引导放疗(IGRT)与以前相比,辐射剂量更高,更安全,到目前为止,许多机构已经报道了接受高剂量辐射的HCC患者的良好临床结果。此外,增加对剂量反应关系和辐射诱发的肝病(RILD)的理解有利于早期至晚期HCC患者使用RT。来自South Korea的Shin-Hyung Park等重点介绍了HCC的现代RT技术及其临床应用。

三维放射治疗技术

与传统二维的对穿野照射技术相比,三维照射技术可以通过多个共面或

非共面野在提高肿瘤局部剂量的同时降低周围正常组织器官的辐射剂量。用CT图像技术以及先进的计算机治疗计划系统,局部肿瘤和周围的正常肝脏可以被精确的勾画出来,可以使射线在体内的高剂量分布尽可能的与肿瘤的形状一致。肿瘤给予的剂量,以及正常肝脏的受照剂量可以被精确的计算出来,可以更好的评价肿瘤以及周围组织受照射剂量,并且在一定程度上预测有可能出现的不良反应。

Liu MT等回顾性分析了44例不能手术,不适合TACE肝癌患者进行3DCRT放射治疗的情况,放疗结束后对患者进行定期随访,随访率61.4%,随访患者的1、2、3年总生存率分别为60.5%、40.3%和32.0%。多因素分析显示,肿瘤分期,是否PVTT,治疗前AFP水平,和放射治疗剂量是影响总生存率的重要因素。Seong等以25.2~60Gy(1.8Gy/次)的剂量治疗158例原发性肝癌患者,在他们的研究中,进行多因素分析显示,放疗剂量是影响预后的唯一相关因素。接受<40GY、40~50GY、>50GY放疗的患者中位生存时间分别是6、8和13个月。其他研究也显示放疗剂量越高预后生存期越好。关于5个随机和12个非随机试验的Meta分析显示,TACE联合放射治疗比单独应用TACE有更高的肿瘤控制率和总生存率。

然而,由于正常肝脏耐受剂量的问题,限制了肝癌放疗的照射剂量、肝功能异常、乙肝、肝硬化,以前接受过TACE治疗的患者更容易发生RILD,辐射剂量应该根据肝功能,整个肝脏肿瘤的相对大小和正常肝剂量进行调整。

调强放射治疗技术

调强适形放射治疗是三维适形放疗的一种,不同辐射野内剂量强度可以根据意愿按一定要求进行调节。可以在各处照射野与靶区外形一致的情况下,针对靶区立体形状和周围重要器官与肿瘤靶区的特定解剖关系对不同位置射线束强度进行调节,单个辐射野内射线剂量分布是不均匀的,但是整个肿瘤靶区体积内剂量分布比三维适形治疗更均匀。调强技术可以在同一时间内,给不同的靶区不同的剂量,可以实现对于肿瘤靶区的高剂量放疗,对于亚临床病灶低剂量的预防照射。最近的实验和临床研究已经证明使用调强技术治疗肝细胞癌是有效的。Yoon等对进行过放疗的187例局部晚期肝癌患者的回顾性研究证实,调强技术可以比三维技术给予更高的放射剂量,并且可以使患者有更高的三年总生存率和无进展生存率,并且没有增加患者的放疗相关毒副作用。McIntosh对不能手术接受过卡培他滨化疗的20例患者(平均肿瘤大小9cm)进行调强放射

下转第6版 ▶

◀ 上接第4版

为15个月。1和2年总生存率分别为63.5%和41.3%,1和2年的无进展生存率分别为42.8%和38.8%。国外SBRT以用直线加速器或Cyber knife治疗为主,而国内更多用伽玛刀治疗,吴盛荣等报道伽玛刀治疗原发性肝癌296例,PTV边缘总剂量为35~50Gy,总有效率为82.8%,3年生存率达51.5%。从治疗效果看,该研究效果略低于吴盛荣等研究结果,可能与该研究中晚期患者数目较多有关。

多数文献研究证实肿瘤大小与预后密切相关,在不同文献中界定标准各不相同。根据相关头颈部肿瘤放射治疗临床研究提示,推测合理的GTV分级在评估肝癌放射治疗预后方面可能比GTD分级更为准确、客观。该研究认为界值的选定应根据肿瘤体积预测生存的最佳敏感度和特异度来确定,通过计算约登指数最终确定93mL作为肿瘤体积界值,小体积组生存期显著高于大体积组且GTV是影响患者生存的独立预后因素。Jang等研究表明大剂量放射剂量与晚期肝癌患者的局部控制率及总体生存率提高有直接关系。但大剂量放射治疗多局限于小肝癌患者,一般情况下放射剂量越高,生存期越长,但由于不良反应、

表2 肿瘤体积与放疗剂量的分层分析

GTV 体积 (cm ³)	剂量 /Gy	例数	中位生存期 / 月	χ^2	P 值
< 93cm ³	< 45Gy	4	12 (8.6 ~ 15.4)	5.481	0.019
	≥ 45Gy	31	33 (23.0 ~ 43.0)		
> 93cm ³	< 45Gy	9	12 (7.8 ~ 16.2)	0.200	0.655
	≥ 45Gy	25	12 (5.9 ~ 18.1)		

表3 根据不同剂量的大体积组患者不良反应情况

不良反应 (3级)	剂量 < 45Gy (n=10)	剂量 ≥ 45Gy (n=25)
胃肠道反应	0	3
血液系统	1	3
肝功能异常	1	4

肝功能及肝受照体积等原因对于大体积肿瘤高剂量照射很少涉及。为探讨两者之间关系,该研究依据GTV大小及放疗剂量不同进行分层分析,研究结果显示当GTV < 93cm³时患者剂量 ≥ 45Gy亚组预后明显好于剂量 < 45Gy亚组,而在GTV > 93cm³组中随着剂量的提高此组患者生存并未获益。分析其中的原因可能是肿瘤体积越小,放疗总剂量越高,近期疗效越好,此外患者不良反应轻,所以生存期越长;反之当肿瘤体积较大时肿瘤负荷大,乏氧细胞多,放疗敏感性差,近期疗效差及不良反应重,所以对于大肝癌治疗组剂量的提高患者生存并未获益。因此,对肿瘤体积较大的患者进行治疗计划时,需权衡利弊,不宜单纯追求高剂量照射。

综上所述,在符合放疗条件的同时,小体积肿瘤高剂量照射可延长患者生存期。对肿瘤体积较大的患者不宜强行追求高剂量照射。GTV大小能在一定程度上预示放疗后生存,但该研究为样本量较小回顾性分析,且仅对Child-Pugh A级的患者进行探讨,研究结果存在一定的局限性,GTV大小判断预后的临床应用价值如何,在大体积肿瘤中如何选择放射剂量获取最大临床获益且不明显增加副反应,有待进一步的探讨。

(火箭军总医院 段影 报道)

◀ 上接第 5 版

治疗,患者处方剂量 50 Gy 分 20 次完成,没有发现 2 级和 2 级以上的急性不良反应。

最近报道的关于 IMRT 的临床结果。Yoon 报道,IMRT 可以提供更高的剂量,并实现比 3D CRT 更高的 3 年总体生存和无进展生存期,在 III 或 IV A HCC 患者没有增加的 RILD 的发生率。一些学者认为,在没有高发生率的 RILD HCC 的患者中,IMRT 可以给予更高的剂量。Wang 等报道根据肿瘤分期,靶位置以及不符合手术或消融治疗的 HCC,在 1.8 或 2.0Gy 的分次剂量中给予 45、60 或 66Gy。平均正常肝脏剂量为 $19.4 \pm 6.3\text{Gy}$,在 13% 的患者未发生 RILD。Kang 等报道对具有 $11.4 \pm 2.6\text{cm}$ 等效球体尺寸的晚期 HCC 给予 50.4Gy 的中值剂量。在没有与 TACE 或动脉内化疗组合的 IMRT 治疗的患者中没有发生 ≥ 3 级 RILD。Kim 等报道,加速 RT 同步加量 IMRT 对于不能手术的 HCC 的患者肿瘤和亚临床疾病的周围区域分别给予受 66Gy 和 55Gy/22 次,是可行的和安全的。当肿瘤位于胃肠结构的 $< 1\text{cm}$ 内时,分别向肿瘤和具有亚临床疾病的周围区域给予 55Gy 和 44Gy/22 次。

讨论的结果表明,IMRT 能给予 HCC 的更高的剂量,而没有增加的 RILD 风险,这表明能改善了 HCC 患者的存活和生活质量。然而,因为没有 IMRT 剂量的标准技术,并且 IMRT 计划并不总是优于 3D-CRT 计划,所以最重要的是个体化治疗。

立体定向放射治疗

SBRT 具有以下特点 (1) 精确的立体定位手段;(2) 多路径照射方式;(3) 从临床放射剂量学的角度看,立体定向放射治疗对肿瘤组织有准确的剂量照射,给予肿瘤组织较大的杀伤,同时又明显降低对周围正常组织的照射;并通过计算机治疗计划系统,可对肿瘤组织实施一次性大剂量致死照射,像手术一样“切除”肿瘤。于湧等报道了对 47 例肝癌患者 SBRT 治疗结果:47 例肝癌患者,肝癌肿瘤平均直径 $\leq 5\text{cm}$ 的患者,50% 剂量线覆盖靶区,4 ~ 5Gy/次,共照射 10 次,40Gy ~ 50Gy。肝癌肿瘤平均直径 $\geq 5\text{cm}$ 的患者,50% 剂量线覆盖靶区,3 ~ 5Gy/次,共照射 10 ~ 15 次,30 ~ 50Gy。治疗结束后定期随访,47 例接受立体定向放射治疗的患者中,肿瘤完全缓解 6 例 (12.7%),部分缓解 29 例 (63.2%),总有效率为 75.9%;AFP 均见不同程度的下降,杨远游等对 31 例肝癌伴有门脉癌栓或者下腔静脉癌栓的患者进行治疗,结果显示:31 例患者的,中位生存期 12 个月,癌栓有效率 83.9%,其中 CR 15 例 (48.4%),PR 11 例 (35.5%),1 年生存率 58.1%,2 年生存率为 9.7%。COX 模型多因素分析显示放疗剂量是影响预后的重要因素。王建国等报道对不能手术肝癌患者进行 TACE 联合伽马刀治疗效果的研究发现:TACE 与伽马刀联合治疗组比单独伽马刀治疗和单独 TACE 治疗有更好的局部控制率。

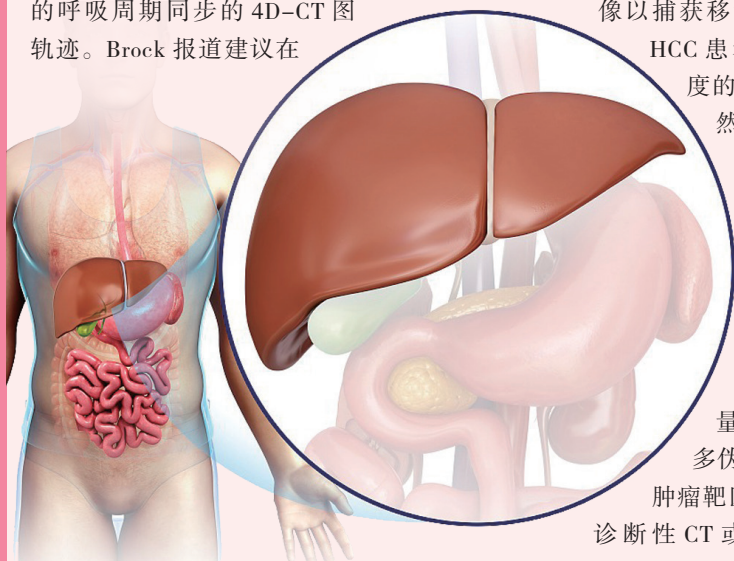
图像引导放射治疗技术

IGRT 被定义为 RT,其使用成像以在整个过程中使其准确性和精确性更高,其包括目标和正常组织描绘,剂量照射,以及治疗对个体患者的解剖和生物变化随时间的适应。其中,准确的目标描述,目标重新定位以允许适当的患者重新定位,呼吸运动管理是 HCC 患者中最具挑战性的。

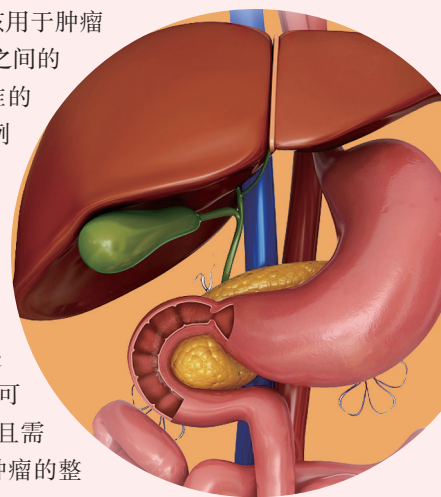
靶区勾画

IGRT 的最初步骤是精确的肿瘤靶区勾画。HCC 的特异性增强模式可以帮助放射肿瘤学家勾画总肿瘤体积。放射病理学相关研究表明,从肿瘤达到 4mm,观察到 HCC 的微浸润,并且距离与 α -feto 蛋白水平,肿瘤大小,PVT 和 TNM 期相关。这项研究表明临床目标体积需要距总肿瘤体积 $< 5\text{mm}$ 的边缘。计划靶区 (PTV) 定义为用于 RT 计划以确保在存在呼吸运动和设置不确定性时的肿瘤剂量的体积。根据临床目标体积的 PTV 外扩范围为 5 ~ 10mm 或更大,这取决于模拟方法和室内 IGRT。对于 HCC 的肿瘤靶区勾画,通常采集与患者的呼吸周期同步的 4D-CT 图

像以捕获移动肿瘤的整体 HCC 患者中采集对比度的屏气 CT 扫描,然后进行 4D-CT,以捕获早期增强和静脉期。然而,4D-CT 不能获得与诊断扫描所获得的相同的质量,并且具有许多伪像妨碍精确的肿瘤靶区勾画。因此,诊断性 CT 或磁共振成像



(MRI),其更好地显示 HCC 的程度,应该用于肿瘤靶区勾画。可以使用诊断和 RT 规划图像之间的刚性或可变形配准。基于我们的刚性配准的经验,重要的是使肿瘤附近的基准标记(例如碘油)或解剖标志(例如肝脏轮廓和血管)匹配,而不是匹配整个肝脏。虽然在 MRI 和 CT 图像之间的可变形配准之后观察到目标尺寸与几毫米的差异,但是诊断 MRI 和 RT 规划图像之间的可变形配准可能有助于目标勾画;但仅处于研究阶段。应当尽一切努力使用当前可用的成像模式精确地勾画靶区目标,并且需要进一步研究这些模型的组合,以使得肿瘤的整体轨迹在 RT 规划系统上更清晰可见。



质子重离子治疗

质子放疗是目前最先进的治疗技术,质子在刚刚进入人体内的剂量释放不多,而当它到达射程末端时,能量骤然释放,形成能量的 Bragg 峰。由于质子射线本身特有性质,质子放射治疗可以更加准确,更加安全,更加高效地精准照射肿瘤。可以使所用剂量尽可能多的都集中在肿瘤组织上而非周围的健康组织器官,因此明显的减少了副作用,如照射诱发第二肿瘤的可能。由于 X 线的固有物理特性,应用 X 线的传统照射治疗,对周围的健康组织器官多少会造成一些损害。X 线确实具有穿越生物物质和组织的特性,但同时也会在肿瘤组织周围留下一定剂量的放射物。然而,质子线能可以将较高能量停留在人体内的一个固定点位上,这一点位的具体深度和精准可以受人为控制,在特定的点释放其大部分能量。这种特别的 Bragg 峰,可有效的降低肿瘤以为正常肝脏组织及其周围重要组织器官的有效照射体积和剂量,提高肝脏肿瘤放射治疗剂量和疗效,最大限度的保护正常肝脏,降低 RILD 的发生率,与传统的放疗技术相比,对周围的重要组织器官的保护更好,放疗中可以给予肿瘤靶区更高的剂量,一些质子重离子治疗原发性肝癌,前瞻性和回顾性的研究成果已经报道,研究显示质子治疗可以提高局部控制率和总生存率,并降低患者的住院天数。质子治疗设备投资巨大,治疗费用昂贵,随着技术的发展,质子治疗在未来将会发挥更大的作用。

呼吸运动的管理

HCC 的 RT 中的另一个问题是呼吸运动的控制,因为肝脏在呼吸期间在显著范围内移动。治疗移动肿瘤的方法可以分为运动包围,强迫浅呼吸与腹部压缩,呼吸门控和实时肿瘤跟踪。运动涵盖方法是指通过整个呼吸循环覆盖移动肿瘤的所有可能位置,并且随后可以照射大量正常组织。虽然屏气和强迫浅呼吸可以减少肝癌的呼吸运动,但这可能导致在治疗期间显著的患者不适或不便。目前,呼吸门控和实时肿瘤跟踪是最先进的技术。

呼吸门控方法涉及当肿瘤在给定位置时打开辐射束,这导致较小的 PTV 体积。当前可商业获得的实时位置管理系统 (Varian Medical System, Palo Alto, CA) 通过腹部表面上的替代物的移动来检测呼吸信号,其可以与身体内的肿瘤的呼吸运动相关。通过监测在 4D-CT 图像上捕获的肿瘤的呼吸运动来确定患者呼吸周期内的门控的位置和宽度。这种使用外部呼吸信号的门控方法容易,无创,无辐射;然而,潜在的错误可能是信号不与内部目标位置精确相关。为此,北海道集团开发了实时肿瘤跟踪放射治疗系统,通过植入的基准标记结合外部呼吸信号和内部肿瘤运动信号。对于 SBRT,在每次治疗给予较大的剂量,这种延长的治疗时间可以降低患者顺应性。

另一种策略是重新定位辐射束,同时动态跟踪肿瘤的变化位置。该方法可以消除对补偿肿瘤的运动的需要并且实现用于给予剂量的 100% 工作周期。目前,已经有两种能够进行肿瘤跟踪的治疗机: CyberKnife 系统和 VERO 系统。CyberKnife 系统的临床可行性已经在几项研究中证实。CyberKnife 系统包括在天花板中的一对荧光镜,其耦合安装在机器人臂上的小 X 波段线性加速器,其可以根据插入的基准标记的移动而移动。VERO 系统使用安装在机器中的一对荧光镜来监测插入的基准标记的移动,并且允许治疗头,万向节根据基准标记的移动在二维中旋转。

结论

RT 技术的最新进展促进小到大肿瘤的剂量递增,改善了局部肿瘤控制率而不增加正常组织毒性。然而,局部失败仍然是个问题的,特别是在晚期 HCC 中,并且肝内或远处转移经常发生,这可以抵消增加的局部控制的影响并且使给定的治疗无意义。不幸的是,尚未开发出可预测肿瘤对 RT 或 RT 内或 RT 外复发的反应的可靠方法。因此,未来的研究应该集中在治疗后的结果的预测,以确定将受益于 RT 的患者以及可以预防 RT 外的复发的新型生物制剂。

(火箭军总医院 李晓 报道)

胰腺癌的术中放疗

【据《Radiation Oncology》2017年1月报道】题：胰腺癌的术中放疗（作者 Robert Krempien and Falk Roeder 等）

人群中胰腺癌是第四大常见肿瘤的死因。目前，外科治疗可能是治疗胰腺癌的单一模式治疗方式，然而，只有少数胰腺癌患者适合手术切除，甚至局部肿瘤切除术后的长期生存率也是极低的。除了外科手术之外，化疗或放疗联合治疗方法已成为治疗胰腺癌的主要手段。该综述在胰腺癌多学科合作中诠释了术中放疗的作用。

手术成就

尽管手术的治愈率很低，但它仍是治愈胰腺癌的唯一方法。至于R0术后患者的5年生存率3%~16%，大多数胰腺切除的患者发生了局部肿瘤复发和/或转移瘤。改善胰腺癌患者的预后的原则是在经手术切除的患者证实肿瘤完全切除。最新发表的前瞻性研究表明，与有残留病灶的患者相比，R0切除术可以提高生存率。比较胰腺癌的根治切除术和扩大切除术的生存期发现，扩大R0切除术对长期生存时间并没有明显益处。

胰腺癌的转移模式

运用分子生物学方法如逆转录聚合酶链反应（RT-PCR）或免疫染色体现微小转移的新思路。分子生物学方法具有更高的灵敏性，高达60%的先前在显微镜下显示未转移甚至是处于UICC I期或II期的淋巴结，通过RT-PCR检测皆显示为微小转移。43%~72%的患者观察到胰腺外的神经丛侵袭。此外，通过对肿瘤转移的组织病理学检查证明，即使处于I期和II期阶段的肿瘤，多数情况下胰腺周围淋巴管存在肿瘤细胞的浸润。

联合治疗

远处转移和局部或区域性的复发是很常见的，这说明大部分患者在手术切除的同时已经发生隐匿性转移和或局部区域性浸润。根据对II期或III期研究表明，除了手术之外，联合化疗或放疗的治疗方法能够提高肿瘤的局部控制和患者生存率。新型的全身治疗方案如FOLFIRINOX和紫杉醇已经证明了在进展期患者中能够有效延长生存时间，但是长期生存率依然很低。

放射治疗剂量递增

多项研究表明，增加放疗剂量再结合可能的根治性切除术能够提高肿瘤的局部控制率。胰腺癌的外照射（EBRT）的疗效受限于放射剂量不能超过小肠、脊髓、胃、肾脏、肝脏的最大耐受剂量。此外，在胰腺癌中使用联合治疗方法与胃肠道毒性的增加具有相关性。技术的发展例如术中放疗通过减少正常组织放射剂量来显著改善胰腺癌的放疗效果，同时增加肿瘤的放疗剂量进一步增强局部控制率。

术中放疗

术中放疗（IORT）技术可以给予靶区高剂量的放疗剂量，同时能将部分或全部附近剂量限制的敏感组织器官排除在外。因此，有效的增加放疗剂量可能增强肿瘤局部控制率。这在胰腺癌的病例中是具有相关性的，因为在肿瘤切除的患者和局部进展期的患者中局部失败率高达50%~80%。胰腺癌的术中放疗（IORT），对不可切除的肿瘤达到局部控制和缓解疼痛，对可切除的肿瘤在PD后提高肿瘤局部控制率和生存率。

术中放疗技术

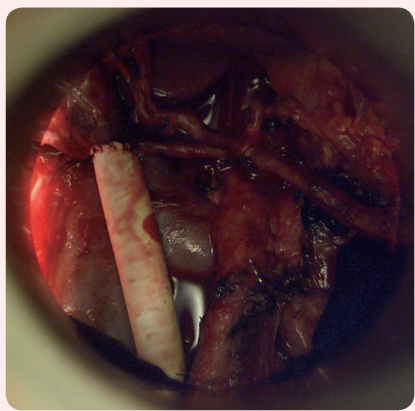
术中放疗是通常用于术前放疗后的局部加量，或者是术后外照射之前的局部加量。可能仅限于在外照射没有适当时机的情况下单独使用术中放疗（例如照射前的复发）。技术上，用于胰腺癌术中放疗的主要两种方法是电子和高剂量率近距离放疗。在手术切除肿瘤后，肿瘤放疗科医生确定的靶区与外科医生治疗一致。



通常单次照射的剂量是10~20Gy，然而单次高剂量转化为分次治疗的等效生物剂量时很难的。例如，对于肿瘤和晚反应组织，使用线性二次模型并假定 α/β 值为3~10，15Gy单次剂量相当于常规分割RT治疗的31~54Gy。然而，线性二次模型没有经过单次高剂量验证，而且可能高估了等效的分次剂量。强调了最佳保护危及器官的必要性并在任何时候联合术中放疗和外照射都是可行的。

胰腺癌术中放疗的开端

初步研究在京都大学进行。在这些早期研究中，切除术的术中放疗剂量是25~30Gy。Nishimura等人报道一些经过剂量为20~40Gy术中放疗的晚期胰腺癌患者，与对照组相比，患者的生



存率和缓解疼痛方面均有明显改善。这些研究结果引起了进一步研究，Shipley等人对不可切除的肿瘤患者应用剂量为20Gy的术中放疗联合外照射治疗进行评估。研究发现，中位生存期为16.5个月并且约50%的患者疼痛缓解。

在胰腺癌术中放疗的安全性

最重要的是，手术后加入术中放疗没有明显增加围术期并发症发生率。虽然有报道胰腺癌术中放疗后发生晚期并发症，但所有报告都表明术中放疗可以与手术切除术联合治疗，且很安全。术中放疗的放射剂量的选择受国家癌症中心完成的潜伏期犬类生殖实验的影响，此实验提供了对正常组织的耐受剂量，包括手术联合术中放疗组织的耐受值的认识。这些研究为人类合理利用术中放疗创造了基础，因此临床研究显示的放疗剂量是安全性的并且可行的。

可切除肿瘤的术中放疗

在国家癌症研究所（NCI）Sindelar等人进行一项前瞻性随机试验，24例患者随机接受术中放疗（20Gy）联合外照射（II~IV期），排除7例围术期死亡，其余接受术中放疗的患者肿瘤的局部控制率和中位生存期均有明显改善。

关于可切除肿瘤的术中放疗的其他数据都局限于回顾性单一学科或多学科合作。评估几例胰腺癌切除术后患者的治疗效果，并将其中接受术中放疗和未接受术中放疗进行对比。几乎所有的研究表明了联合术中放疗能够降低约40%~80%局部复发率。

局部晚期和不可切除的肿瘤的术中放疗

在局部晚期胰腺癌（LAPC）中，术中放疗的作用更加明确。很多研究表明了术中放疗的安全性和对疼痛控制力，能够使75%~90%的病例疼痛完全消退。

肿瘤放疗协作组试图开展局部进展期胰腺癌术中放疗的多学科研究，肿瘤放疗协作组8505评估了除针对局部进展期胰腺癌患者的外照射外，术中放疗对胰腺癌的作用。结果显示术后并发症率为12%，中位生存期为9个月，但该项研究不能充分评估局部控制率。该研究说明了术中放疗的可行性，但没明确表明在常规治疗基础之上术中放疗的优点。

像FOLFIRINOX化疗方案（5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙、伊立替康和奥沙利铂）和新型的蛋白结合型紫杉醇等新型全身治疗方案已经证明对进展期的患者同样可以延长生存期。在最近研究中化疗的强度作为积极的生存预后因素着重强调了胰腺癌患者的前期全身治疗，但长期生存率依旧很低，而放疗的作用仍然存在争议。

在2009年Iacobuzio-Donahue等人的尸体解剖分析表明局部肿瘤进展是不可切除肿瘤和转移性胰腺癌患者高病死

率的主要原因，再次引起了对局部治疗（即局部放疗）作用的高度重视。

改善新型化疗方案治疗转移性胰腺癌的疗效促使这些方案纳入新辅助治疗，虽然一些患者在新辅助治疗后发现肿瘤仍是不可切除，但其他患者仍能够切除。2016年马萨诸塞州总医院（MGH）回顾性分析了2010~2015年期间在内设术中放疗的手术室中进行探查接受了新辅助化疗和/或放疗联合治疗的85例局部晚期/可切除的胰腺导管腺癌患者，85例患者中，新辅助治疗后有49例（57.6%）切除，27例（31.8%）无法切除，9例（10.6%）发现有远处转移。49例经手术切除的肿瘤患者中24例接受术中放疗，术中冰冻切片提示切缘阳性。手术切除联合术中放疗的患者和仅手术切除的患者在手术时间、术后并发症和术后并发症的发生率方面均没有明显差异，仅手术切除治疗的患者中位总生存期为31.1个月，而手术切除联合术中放疗的患者中位总生存期35.1个月，尽管手术切除联合术中放疗的患者切缘残留的发生率在增加，但局部复发率与仅手术切除的患者相似。27例不可切除的患者中26例经术中放疗后中位总生存期为20.5个月。

无法切除胰腺癌经术中放疗后多数患者疼痛明显缓解，局部控制率显著提高。

局部复发肿瘤的术中放疗

来自海德堡大学的回顾性研究表明36例经手术、术中放疗和外照射联合治疗的胰腺癌患者的局部复发，从初始治疗到复发的中位时间为20个月，所有患者经手术探查后发现，其中18例患者进行肿瘤的完全切除，另一半患者只能进行减瘤或不完整切除，所有患者术中放疗的中位剂量均为15Gy，31例联合外照射中位剂量为45Gy的患者，同时给予吉西他滨化疗。研究表明手术联合术中放疗、外照射在胰腺癌分离局部复发的患者中可增加肿瘤的局部控制、患者的总体生存率和可耐受毒性，这种方法似乎优于单独使用姑息性化疗或放疗，认为应该给予患者治疗。

结论

总的来说，现有的数据显示术中放疗是治疗胰腺癌和标准的新辅助治疗或辅助化疗的安全补充治疗，旨在提高局部控制率和患者的肿瘤可切除性。对一些不可切除的胰腺癌患者研究显示多数患者疼痛明显的缓解和局部控制率明显提高。在选择性研究中包括术中放疗可以提高生存率，由于局部肿瘤进展可导致患者的高病死率，因此，改善新型化疗方案引起对局部放疗作用的再次关注。术中放疗（IORT）技术能增加有效的辐射剂量，提高肿瘤局部控制。然而，目前在胰腺癌治疗中没有III期数据能够明确术中放疗的作用。

（火箭军总医院 李浩楠 报道）

miR-424* 在 X 射线照射后的 A549 细胞体、内外及肺癌组织和血清中的表达

【据《中华辐射与防护杂志》2017年4月报道】题: miR-424* 在 X 射线照射后的 A549 细胞体、内外及肺癌组织和血清中的表达 (作者高俊等)

根据国家癌症中心统计,我国肺癌患者5年生存率仅为16.1%。放疗是肺癌的常用治疗手段之一,但放疗并没有明显提高患者的5年生存率,且有90%的放疗患者死于恶性肿瘤的侵袭转移。近年来研究显示,一定剂量电离辐射可能有促进恶性肿瘤细胞侵袭转移之疑。

研究发现,miRNA与辐射的敏感性、辐射诱导肿瘤的发生和辐射旁观者效应密切相关。为进一步研究miR-424*在射线诱导的A549细胞体、内外侵袭能力中的变化,及其在肺癌诊断中的潜在作用,来自火箭军总医院的高俊等人在前期工作基础上,展开了对2、4Gy X线照射后A549细胞体内、外miR-424*的表达变化研究,并建立裸鼠尾静脉注射经X线照射后的A549细胞转移肺癌模型,通过对注射后不同时间点裸鼠肺组织及血清中mi-424*的表达变化,及临床肺癌患者血清中该miRNA的表达检测,探讨其在辐射增强A549细胞侵袭转移中的可能作用及作为生物标记物的潜在可能性。

结果是2、4Gy X射线照射后1、2、12、24及48h,miR-424*表达均显著升高(见表1);0、2、4Gy照射后,miR-424*在裸鼠肺及血清中表达水平分别为空白对照组的9.72、8.58及4.7与11.93、9.22及8.99倍(如图1);6/11例(54.5%)患者肺癌组织中高表达miR-424*,腺癌、鳞癌病理类型间检出率差异无统计学意义(见图2);43/84例(51.20%)肺癌患者与健康志愿者相比,血清miR-424*表达升高1.97~17.71倍,其中腺癌患者血清检出率为39.1%(18/46),鳞癌患者血清检出率为65.8%(25/38),两种病理类型检出率差异显著(见图3);此外,84例肺癌患者中,miR-424*在未接受放疗的肺癌患者血清中的阳性检出率为41.5%(22/53),显著低于接受放疗的肺癌患者血清的阳性检出率67.7%(21/31)。

放疗是肺癌治疗的重要手段之一,然而,近来研究发现,对小鼠原发肿瘤进行放疗能加速恶性肿瘤的侵袭转移能力。前期研究发现,2、4Gy X射线可增强人肺腺癌A549细胞的体外侵袭能力,其机制与调节VEGF及CCR-7 mRNA的表达有关,并进一步采用Taq^{MAN}微流体芯片技术初步筛选了2、4Gy X射线照射A549细胞后差异表达的miRNAs,发现miR-424*表达显著升高。该研究在前期工作基础上,进一步研究2、4Gy X射线照射后A549细胞miR-424*的表达变化,并探讨其在辐射增强A549细胞侵袭转移中的作用。

目前,有关miR-424*在肺癌、特别是非小细胞肺癌发生发展中的研究鲜有报道。该研究首次观察了人肺腺癌A549细胞在0、2与4Gy X射线照射后miR-424*的体内、外表达变化,结果发现体外2、4Gy X射线照射A549细胞后1、2、12、48h miR-424*表达均有不同程度升高,且4Gy照射后2、24h miR-424*表达水平较2Gy组显著升高。研究显示,辐射能在不同的组织和细胞中诱导miRNA的表达,且其表达与特定的细胞类型、辐射剂量及照射时间均有密切关系,部分miRNA呈现出剂量及时间变化的不同反应。该研究中,2及4Gy射线照射后,miR-424*的表达变化亦呈现随时间变化的不同趋势,与芯片筛选的结果一致。研究进一步将2、4Gy X射线照射后的A549细胞经尾静脉注射裸鼠,发现注射后10周,裸鼠肺中可见散在的肿瘤灶形成,裸鼠肺组织中miR-424*表达水平亦显著升高,提示miR-424*可能参与了2、4Gy X射线照射所诱发的A549细胞侵袭转移过程,且裸鼠血清中miR-424*表达水平升高可能为肺癌诊断提供了新的肿瘤标志物。

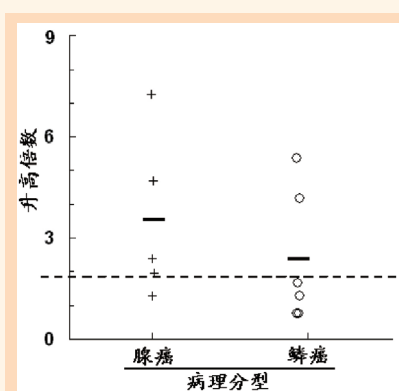


图2 miR-424*在不同病理类型肺癌组织中的相对表达

为进一步验证上述发现,该研究收集并检测了11例肺癌患者肺癌组织病理标本和84例肺癌患者血清标本。结果发现在11例肺癌组织中有6例高表达miR-424*,其中5例腺癌中有4例检测出miR-424*,6例鳞癌标本中miR-424*检出2例,两者之间无显著差异,其原因可能是由于研究中所收集的肺癌样本数量过少,在今后的研究中要继续收集肺癌组织进行验证。在84例肺癌患者血清中miR-424*表达升高的占51.20%(43/84),与健康志愿者血清水平相比,升高1.97~17.71倍,其中46例腺癌患者血清的检出率为39.1%

(18/46),38例鳞癌患者血清检出率为65.8%(25/38),两种病理类型中的检出率差异显著;此外,84例肺癌患者中,miR-424*在未接受放疗的肺癌患者血清中的阳性检出率为41.5%(22/53),显著低于接受放疗的肺癌患者血清的阳性检出率67.7%(21/31)。上述结果说明miR-424*在不同病理类型肺癌患者血清中的表达水平是有差异的,其中肺鳞癌患者血清检出率要高于肺腺癌患者,提示miR-424*有可能作为肺癌分型诊断的新的潜在标志物,且其表达升高与放疗与否相关。

文献报道,miR-424在多种癌症中异常表达,如胰腺癌、肾透明细胞癌、舌鳞状细胞癌中表达上调;宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌中表达下调。部分研究证明,miR-424与肿瘤侵袭转移密切相关,在不同的癌组织中其侵袭转移的作用机制不尽相同。miR-424*与miR-424共同位于染色体Xq26.3,Xq26区域,是同一前体的两个不同分子亚型(miR-424-3p为miR-424*,miR-424-5p为miR-424)。目前,关于miR-424*的功能特别是在肺癌中的研究报道极少。研究显示,尽管两个miRNA分子亚型来源于同一前体miRNA,但miR-424与miR-424*的功能不尽相同,甚至完全相反。miR-424可以逆转肝癌上皮细胞的间充质转化,进而抑制肝癌细胞的侵袭过程,这一效应与miR-424-3p完全相反。另有研究显示,胰腺癌中miR-424-5p的表达上调可以增强胰腺癌细胞的增殖、侵袭及转移。此外,miR-424*通过靶向YAP1基因增强NSCLC细胞的化疗敏感性,证实了miR-424*在肿瘤的化疗抵抗与侵袭中发挥肿瘤抑制因子的作用。该研究发现,84例肺癌患者超过50%的血清样本中miR-424*表达升高,且在放疗组患者中miR-424*检出率显著高于非放疗组患者,该结果与文献报道并不完全一致,一方面在于两个研究的目的及研究对象状态不同:该研究的目的是研究不同剂量射线对细胞miRNA的表达影响,而文献中的研究对象为无处理或经化疗药处理的细胞,化疗对细胞miRNA表达的影响尚未见报道,而辐射诱导细胞miRNA表达改变已有报道;另一方面,肿瘤细胞生物学特性相关的靶基因不同:该研究主要探讨射线诱导A549细胞表达变化的miRNA及其下游影响的相关靶基因,而文献报道研究的是与化疗敏感的靶基因,因此其作用机制及作用结果不尽相同。此外,该研究发现的miR-424*参与2、4Gy X射线照射所诱导的A549细胞侵袭转移过程的机制有待进一步研究。

(火箭军总医院高俊报道)

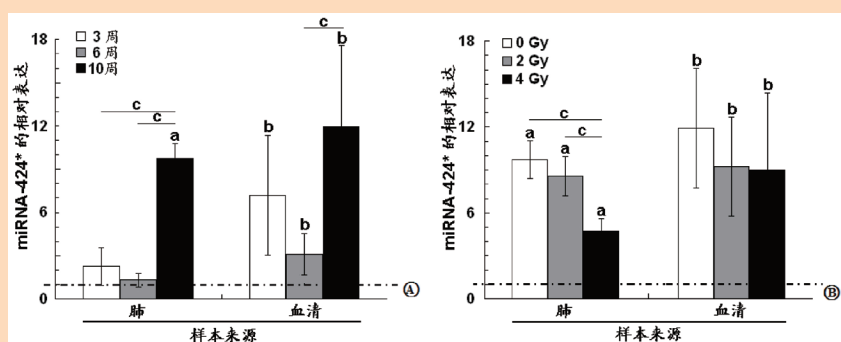


图1 X射线对肺转移癌鼠血清及肺组织中miR-424*表达影响。A.2、4Gy A549细胞照射后不同时间点裸鼠肺及血清中miR-424*的表达变化;B.不同剂量射线照射后A549细胞裸鼠尾静脉注射10周肺及血清中miR-424*的表达变化

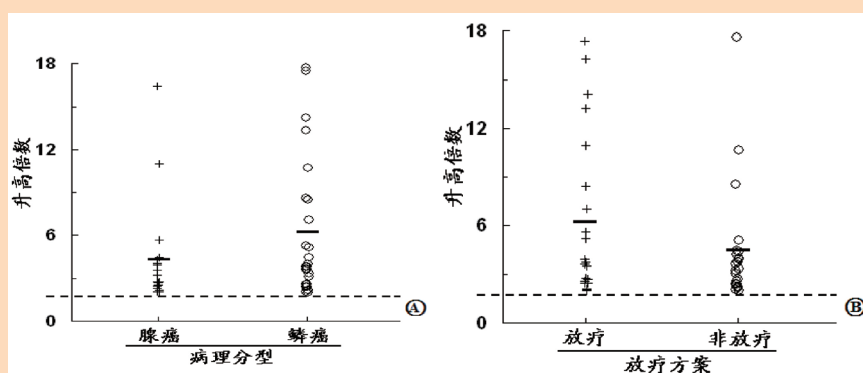


图3 肺癌患者血清中miR-424*的相对表达。A.不同病理类型中表达;B.在放疗与非放疗患者中的表达

表1 2、4Gy X线照射后不同时间A549细胞miR-424*表达变化($\bar{x} \pm s$)

照射剂量 (Gy)	样本数	1h	2h	12h	24h	48h
0	4	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
2	4	2.41 ± 0.06 ^a	1.27 ± 0.06 ^{ac}	3.13 ± 0.61 ^a	1.49 ± 0.11 ^{bc}	2.56 ± 0.46 ^a
4	4	2.33 ± 0.33 ^b	1.98 ± 0.07 ^{bc}	2.38 ± 0.13 ^b	0.92 ± 0.02 ^{bc}	2.42 ± 0.36 ^b