三维适形放疗技术的治疗原发性肝癌的影响因素分析

叶云飞 杨 倞 孟 岩△ 孙永健 徐 胜

(第二军医大学附属东方肝胆外科医院放疗中心 上海 200438)

摘要 目的：探讨影响三维适形放疗(3-Dimensional conformal radiotherapy,3DCRT)治疗原发性肝癌的影响因素。方法：收集2008年1月到2010年12月间58例我院原发性肝癌病人，先通过CT扫描定位勾画靶区，经实时验证参数后实施适形放射治疗。观察疗效。并运用Cox回归模型对肿瘤大小、肿瘤分期、肝功能和甲胎蛋白(AFP)水平和照射剂量因素进行分析。结果：完全缓解(CR)13例，部分缓解(PR)35例，总有效(CR+PR)率为82.76%，1、2、3年生存率分别为69.5%、43.10%、27.57%。肿瘤大小、肿瘤分期、甲胎蛋白水平和照射剂量可影响3DCRT效果(P小于0.05)，肝功能对3DCRT效果(P小于0.05)。结论：肿瘤分期、肝功能和甲胎蛋白(AFT)水平，分割方式、照射剂量和效应可影响三维适形放疗治疗原发性肝癌的效果。

关键词：三维适形放疗技术；原发性肝癌；影响因素

中图分类号：R735.7 **文献标识码**：A **文章编号**：1673-6273(2012)27-5347-03

Image Factors of the Three-Dimensional Conformal Radiotherapy

YE Yun-fei, YANG Qiong, MENG Yan△, SUN Yong-jian, XU Sheng

(Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, shanghai, 200438)

ABSTRACT Objective: To investigate the impact of three-dimensional conformal radiotherapy (3-Dimensional conformal radiotherapy with 3DCRT) treatment of primary liver cancer influencing factors. Methods: 58 cases of hospital patients with primary liver cancer in January 2008 to December 2010, the first CT scan positioning outlined target, the implementation of conformal radiation therapy after real-time authentication parameters. Effects were observed. And the use of Cox regression model on the tumor size, tumor stage, liver function and alpha-fetoprotein (AFP) levels and radiation dose factors were analyzed. Results: Complete remission (CR) 13 cases, partial remission (PR), 35 cases, the total effective (CR+PR) rate was 82.76%, 1-, 2-and 3-year survival rates were 69.5%, 43.10%, 27.57%. Tumor size, tumor stage, alpha-fetoprotein levels and radiation dose can affect the the 3DCRT effect (P less than 0.05), liver function, the the 3DCRT effect (P less than 0.05). Conclusion: Tumor stage, the level of liver function and alpha-fetoprotein (AFT), partitioned, radiation dose and effects may influence the effect of three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver cancer.

Key words: Three-dimensional conformal radiotherapy technology; Primary liver cancer; Radiation dose; Effect

Chinese Library Classification (CLC): R735.7 Document code: A

Article ID:1673-6273(2012)27-5347-03

前言

原发性肝癌(primary liver carcinoma，PLC)是五大恶性肿瘤之一，早期以手术切除为主，但大多在确诊时已属晚期，无法手术[1]。过去受制于放射治疗技术的限制，加之肝脏对放射的耐受性较差，肝癌的放射治疗并未得到普遍的应用[2]。近些年来，随着放疗设备和计算机影像学技术的发展，如三维适形放疗(3-Dimensional conformal radiotherapy，3DCRT)等可使肿瘤区域得到高剂量照射的同时有效保护周围正常组织[3]，因此这项技术开始广泛运用到原发性肝癌患者治疗中。3DCRT对技术要求较高，处理不好必然影响精确放疗，更不可能取得较好疗效。笔者结合临床实践经验，特对相关技术进行总结和探讨。

1 材料和方法

1.1 研究对象

2008年1月～2010年12月，我科经B超、CT、MRI和病理确诊中晚期原发性肝癌患者58例，男51例，女7例；年龄31～73岁，平均(49.4± 7.2)岁；肿瘤位于肝左叶9例，右叶46例，左右叶3例；肿瘤直径2.3～10.8 cm，平均(6.8± 1.7) cm，其中，单发病灶39例，结节病灶19例，合并门脉癌栓18例。TNM分期，IIIa期23例，IIIb期19例，IVa期16例，甲胎蛋白(AFP)＞1 000 μg/L 47例，肝功能Child-pugh分级，A级39例，B级19例。

1.2 治疗方法

所有患者均行真空垫或体模固定，采用仰卧，双手交叉置于头顶，平静呼吸。行体表标记后，针对气管隆突至右肾下缘范围行5 mm平扫和增强CT扫描，增强CT扫描包括动脉期和门脉期。核准体表标记点的X、Y、Z坐标，将获得的图像资料和相关数据输入治疗计划系统，进行三维重建。首先勾画肿瘤体积(GTV)及危及器官。在GTV的基础上XYZ轴上外扩1 cm为临床靶体积CTV；计划靶体积(PTV)在CTV基础XY轴方向外扩1.0 cm，Z轴(头脚方向)外扩1.5 cm。危及器官为肝、胃、十二指肠、部分升结肠、肾脏及脊髓，同时确定处方剂量及

作者简介：叶云飞(1980-)，男，本科，研究方向：医学影像诊断学，电话：13661639015，E-mail：xyabky@126.com

△通讯作者：孟岩，主任医师，电话：13661639015，E-mail：xyabky@126.com

(收稿日期：2012-06-01 接受日期：2012-06-26)

重要器官剂量。

计划完成后，在 Elekta 医用直线加速器（precise）上进行模拟验证，确保各项参数准确无误后由治疗技师执行治疗计划。使用 6MV X 线，设 4-6 个共面或非共面野，CTV 剂量 1.8-2.2 Gy/ 次，每日一次，每周 5 次，总剂量 38-65 Gy，中位剂量 56Gy。照射至 40～46 Gy 剂量时复查 CT 模拟定位，根据病灶退缩情况给予缩野补量照射 10~16 Gy。利用剂量体积直方图（dose volume histogram，DVH）进行剂量优化，90%等剂量曲线完全覆盖 PTV，PTV 内部剂量差异控制在± 5%以下，危及器官如胃肠道及脊髓等剂量均在可接受范围内，同时注意配合进行药物保肝治疗。

1.3 观察指标

(1)近期疗效：按 WHO 肿瘤疗效评估标准[4]分完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(NC)、进展(PD)在放射治疗结束后 2 个月内进行评定；(2)远期随访：治疗结束后 10 个月开始随访，采用 Kaplan-meier 法计算 1、2、3 年生存率；(3) 放射性反应：肝脏采用 NCI 的 CTC2.0 毒性标准；上消化道采用 RTOG 急性上消化道反应评分标准[5]。

1.4 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件，数据以均数± 标准差($\bar{X}$± S)表示，计量资料比较用 t 检验，计数资料比较用 X^2 检验，相关因素对预后的影响采用单因素非条件 Logistic 分析，计算 OR 值及 95 % 可信区间，将单因素分析有意义的变量采用多因素非条件多元 Logistic 回归分析，检验删除协变量标准为 α =0.01。

2 结果

2.1 疗效

58 例患者经 3DCRT 后，实体瘤的近期疗效为 CR13 例(22.41%)、PR35 例(60.34%)，NC 7 例(12.07%)，PD 3 例(5.17%)，总有效（CR+PR）率 82.76%。其中，18 例门脉癌栓的 CR 率为 83.33%，总有效率达 94.44%。全组随访 10～29 个月，1、2、3 年生存率分别为 69.5%、43.10%、27.57%，随访率 100%。

2.2 放射性反应

3DCRT 中 4 例发生肝脏急性不良反应(6.9%)，均为Ⅰ级，经对症治疗恢复正常；急性上消化道反应发生率 70.69%，其中Ⅰ级 27 例(46.55%)、Ⅱ级 14 例(24.14%)。

2.3 影响因素

以 CR、PR、NC 和 PD 例数为自变量，以肿瘤大小、肿瘤分期、肝功能和甲胎蛋白(AFP)水平和照射剂量因素为因变量，分析结果见表 1。

将上述因素带入 Cox 回归分析中，结果表明，影响 3DCRT 效果的主要有肿瘤大小、肿瘤分期、甲胎蛋白水平和照射剂量等 6 个因素。肝功能对 3DCRT 效果不大，详见表 2）。

表 1 58 例 PHC 患者近期疗效影响因素分类统计

Table 1 Classified statistics of influencing factors of curative effect of 58 patients with PHC

Factor		CR	PR	NC	PD	X^2	*P*
Tumor size	＜5 cm	5	16	2	1	11.87	0.0092
	≥ 5 cm	8	19	5	2		
Installments	ⅢⅠa	5	15	3	0	5.147	0.0371
	ⅢⅠb	4	12	2	1		
	ⅣⅠa	4	8	2	2		
Liver function	A	10	25	3	1	4.675	0.0576
	B	3	10	4	2		
AFP	＞1 000 μg/L	12	32	2	1	5.47	0.0386
	≤ 1 000 μg/L	1	3	5	2		
Radiation dose	≥ 60 Gy	6	15	3	1	7.57	0.0242
	＜60 Gy	7	20	4	2		

表 2 PHC 患者 3DCRT 效果影响因素多元 Logistic 回归分析

Table 2 Multiple Logistic regression analysis of 3DCRT affected factors of PHC patients

Factor	Variable assignment	Regression coefficient	OR	*P*
Tumor size	1=＜5 cm,0=≥ 5 cm	1.5417	1.639	0.0002
Installments	1=Ⅲ,0=Ⅳ	1.2137	0.824	0.0001
Liver function	1= A,0= B	1.0353	3.316	0.0632
AFP	1=＞1000 μg/L,0=≤ 1000 μg/L	1.4573	0.398	0.0001
Radiation dose	1=≥ 60Gy,0=＜60 Gy	1.2532	0.614	0.0243

3 讨论

对失去手术机会的原发性肝癌患者，尤其是肿块邻近大血管、胆管、肝管和合并门静脉主干癌栓者，采用肝动脉灌注化疗栓塞（TACE）远期效果不够理想，放射治疗显得尤为重要[6]。采用常规外照射，因照射体积较大，肝功能损伤较大，患者难以耐

受高剂量照射，治疗效果欠佳，而 3DCRT 使照射野的形状在线束视野观方向上与靶区的形状一致，而且高剂量曲线的三维分布与靶区的三维形状一致，可以提高肿瘤组织的局部剂量，降低正常组织的副反应[7-8]。

三维适形技术历经十余年的发展，已较普遍地应用于原发性肝癌的治疗，但在临床工作中我们发现其影响预后的因素也很多。如肿瘤的大小、分期、甲胎蛋白水平、患者的肝功能情况、是否合并门脉癌栓等[9]，本研究发现，前几项都与疗效有相关性，肝功能 ChildC 级为放疗禁忌证[10]，但 A、B 级间三维适形放疗疗效差异并无显著性。如何重视影响因素，采取相关措施确保有效性和安全性，需要熟练应用三维适形放疗技术[11]，最关键在剂量的把握和位置的调整上，即处理好照射剂量和效应关系，分割方式与效应关系[12-13]。照射剂量首先取决于肿瘤大小，放射生物学研究表明，正常肝细胞 α /β 值为 1~2，属于晚反应组织[14]；原发性肝癌细胞属放射敏感肿瘤，α /β 值相当于低分化鳞癌的数值，放射致死量为 60Gy / 6 周[15]。临床实践中，我们体会到肿瘤大小＜5 cm，给予靶剂量 45Gy/15 次，即可在不产生严重毒副作用前提下能有效控制肿瘤。当肿瘤≥ 5 cm，平均剂量大于(50.1± 6.6)Gy 时治疗有效，小于(44.3± 9)Gy 则疗效很差。

众所周知，肝癌治疗失败的主要原因是肿瘤局部控制的失败[16]，增加肿瘤剂量可以提高控制率，但如此一来，也会加大周围正常组织受照射的范围和照射量，引发相关并发症[17]，采用三维适形放疗，通过共面或或非共面高能射线束入射形状的调整，形成与靶区三维空间形状相符合的剂量分布，使用小野集束射线对靶区，明显分散周围正常组织剂量，这要求严格掌握好分割技术[18]。本组病例结果说明技术上是可行的。全组而肝毒性反应仅 6.9%，上消化道反应发生率虽达 70.69%，但仍在耐受范围之内，这也提示射野设计上要注意保护上消化道[19]，确保三维适形放疗更安全。

总之，影响三维适形放疗治疗原发性肝癌的影像因素有肿瘤分期、肝功能和甲胎蛋白(AFT)水平，分割方式、照射剂量和效应。如何结合这些因素制定最佳治疗方案[20]，提高肝癌病人的局部控制率，还需进一步探究。

参 考 文 献 (References)

[1] 梁霞, 朱小东, 李龄, 等. 单纯三维适形放射治疗原发性肝癌长期疗效的观察[J]. 中国癌症防治杂志, 2011, 3(3): 229-231
Liang Xia, Zhu Xiao-dong, Li Ling, A simple observation of the long-term efficacy of three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver cancer[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment,2011,3(3):229-231

[2] 郑小康, 陈龙华. 三维适形放疗临床疗效 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 84-91
Zheng Xiao-kang, Chen Long-hua. Three-dimensional conformal radiotherapy clinical efficacy [M]. Beijing: People's Health Press,2001: 84-91

[3] 吴梨华. 三维适形放射治疗联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的研究进展[J]. 南昌大学学报(医学版), 2010, 50(5): 122-124
Wu Li-hua, three-dimensional conformal radiotherapy combined with transcatheter arterial chemoembolization treatment of hepatocellular carcinoma [J]. Journal of Nanchang University (Medical Sciences), 2010,50 (5): 122-124

[4] 刘全. 原发性肝癌肝动脉化疗栓塞联合三维适形放射治疗的临床应用[J]. 当代医学,2010, 16(23): 456-457
Liu Quan. clinical application of primary hepatic carcinoma after chemoembolization combined with three-dimensional conformal radiation therapy[J]. Contemporary medical,2010,16(23):456-457

[5] Zhao JD, Xu ZY, Zhu J, et al. Application of active breathing control in 3 dimensional conformal radiation therapy for hepatocellular carcinoma: the feasibility and benefit [J]. Radiother On col,2008,87(3):439-444

[6] 宁雪坚, 于洪波. 三维适形放疗在原发性肝癌治疗中的应用进展[J]. 山东医药, 2011, 51(18): 115-116
Ningxue Jian, Yu Hong-bo. Three-dimensional conformal radiotherapy in the treatment of primary liver cancer [J]. Shandong Traditional Chinese Medicine,2011,51(18):115-116

[7] Perez, Brady's. Principles and practice of radiation [J]. Oncology, 2008, 57: 1352-1353

[8] 康军, 陈毓秀, 李广琪, 等. 经皮消融配合三维适形放疗治疗原发性肝癌的疗效分析[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(6): 1185-1186
Kang Jun, Chen Yuxiu, Li Guangqi. Percutaneous ablation with three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver cancer analysis[J]. Modern Oncology,2010,18(6):1185-1186

[9] Zibari GB, Kiche A, Zizzi HC, et al. Surgcal and nonsurgical management of primary and metastatic liver tumors [J]. Am Surg,2008,74(3):211-220

[10] 洪淑英. 三维适形放疗联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的疗效[J]. 实用癌症杂志, 2011, 26(4): 411-412
Hong Shuying three-dimensional conformal radiotherapy combined with transcatheter arterial chemoembolization of primary liver cancer [J]. Cancer,2011,26(4):411-412

[11] 余勇, 张玉胜. GD3 synthase 与肝癌的研究进展 [J]. 海南医学, 2012, 23(2): 122-124
Yu Yong, Zhang Yu-sheng. GD3 synthase and liver cancer[J]. Hainan Medicine,2012,23(2):122-124

[12] 泮卫红, 董平, 陈惠馨, 等. 三维适形放射治疗联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的效果分析[J]. 中外医疗,2010, 29(30): 82
Pan Wei-hong, Dong Ping, Chen Hui-xin, et al. three-dimensional conformal radiation therapy combined with transcatheter arterial chemoembolization treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Foreign medical,2010,29(30):82

[13] 胡高武, 董灵. 三维适形放疗联合介入栓塞化疗治疗原发性肝癌的临床研究[J]. 华西医学, 2010, 25(9): 1594-1596
Hu Gao-wu, Dong Ling. Three-dimensional conformal radiotherapy c- ombined interventional clinical study of chemoembolization treatment of hepatocellular carcinoma [J]. West China Medical Journal, 2010,25(9):1594-1596

[14] Chia-Hsien CJ, Chuang VP, Cheng SH, et al. Unresectable hepatocelular carcinoma treated with radiotherapy and/or chemoembolization[J]. Int J Cancer,2010,96:243

[15] 汤钊猷 主编. 现代肿瘤学. 第三版 [M]. 上海: 复旦大学出版社, 2011: 657-553
Tang Zhao-you, third edition [M]. Shanghai: Fudan University Press, 2011:657-553

(下转第 5389 页)

study of the Genus Coix L.I. Cyto-morphological studies of C.gigantea Koenig ex Roxb [J]. The Japan Mendel Society,1996,61:41-45

[14] 庄体德, 潘泽惠, 姚欣梅. 薏苡属的遗传变异性及核型演化 [J]. 植物资源与环境, 1994, 3(2): 16-18
Zhuang Ti-de, Pan Ze-hui, Yao Xin-mei. Genetic variation and karyotype evolution of Coix L. in China [J]. J.Plant Resour. & Environ.,1994,3(2):16-18

[15] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志第 10(2)卷 [M]. 科学出版社, 2005: 290-294
Chinese Academy of Sciences, China flora Editorial Committee. Flora of China tenth(2)rolls [M]. Science Press,2005:290-294

[16] 杜维俊, 李贵全, 赵晓明. 中国薏苡属植物染色体核型的研究 [J]. 山西农业大学学报, 1999, 19(2): 97-99
Du Jun-wei, Li Gui-Quan, Zhao Xiao-ming. The karyotype study on the Coix in China[J]. J. Shanxi Agric. Univ.,1999,19(2):97-99

[17] 马建霞, 潘泽惠, 刘心恬, 等. 薏苡属 (Coix L.) 2 种 1 变种的遗传多样性及亲缘关系的初步分析 [J]. 植物资源与环境, 1999, 8(4): 14
Ma Jian-xia, Pan Ze-hui, Liu Xin-tian, et al. Analysis of genetic diversity and taxonomic relations among two species and one varity of Coix L. [J]. J.Plant Resour. & Environ.,1999,8(4):14

[18] 曾艳华, 谢莉, 韩永华. 几种薏苡的过氧化物酶和多酚氧化酶同工酶分析 [J]. 生物学杂志, 2007, 24(5): 35-36
Zeng Yan-hua, Xie Li, Han Yong-hua. The peroxidase and polyphenol oxidase isozyme analysis on some spieses of Coix [J]. Journal of biology,2007,24(5):35-36

[19] 秦峰. 玉米近缘属植物 -- 薏苡遗传连锁图的构建 [D]. 华中农业大学硕士论文, 2001: 35-42
Qin Feng. The construetion of moleeular genetie linkage map for Coix--a close relative genus of Maize [D]. Thesis for master degree of Huazhong Agricultural University,2001:35-42

[20] 李雪峰. 薏苡遗传图谱的构建及重要性状 QTL 定位的研究 [D]. 华中农业大学硕士论文, 2003: 26-32
Li Xue-feng. Construetion of genetic linkage map and location of agronomy QTL in Coix [D]. Thesis for master degree of Huazhong Agricultural University,2003:26-32

[21] Kyuang-HO MA, Kwang-HO KIM, Anupanm DIXIT, et al. Newly developed polymorphic microsatellite markers in Job's tears (Coix lacryma-jobi L.) [J]. Molecular Ecology Notes,2006(6):689-691

[22] K.-H.MA, K.-H.KIM, A.DIXIT, et al. Assessment of genetic diversity and relationships among Coix lacryma-jobi accessions using microsatellite markers [J]. Biologia Plantarum,2010,54(2):272-278

[23] Li Xin-hai, Huang Yi-qin, Li Jian-sheng, et al. Characterization of genetic variation and relationships among Choix germplasm accessions using RAPD markers [J]. Genetic Resources and Crop Evolution,2001,48:189-194

[24] 曾艳华. 薏苡及其近缘种的分子细胞遗传学研究 [D]. 广西师范大学硕士学位论文, 2008: 29-31
Zeng Yan-hua. Molecular cytogenetics study for Coix L. And its closest relatives [D]. Master Dissertation of Guangxi Normal University, 2008:29-31

[25] 韩永华, 亓翠英, 余朝文, 等. 薏苡 45S 和 5S rDNA 的染色体定位研究 [J]. 实验生物学报, 2003, 36(5): 393-395
Han Yong-hua, Qi Cui-Ying, Yu Chao-wen, et al. Physical mapping of the 45S and 5S rDNA in Coix Lacryma-Jobi L[J]. Journal of Experimental Biology,2003,36(5):393-395

[26] Andr'e L. Vettore1, Jos'e A. Yunes1, Germano Cord Neto, et al. The molecular and functional characterization of an Opaque2 homologue gene from Coix and a new classification of plant bZIP proteins [J]. Plant Molecular Biology,1998,36:249

[27] Ricardo Augusto Dante, Germano Cord Neto, A. Leite, et al. The DapA gene encoding the lysine biosynthetic enzyme dihydrodipicolinate synthase from Coix lacryma-jobi: cloning, characterization, and expression analysis [J]. Plant Molecular Biology,1999,41:551

(上接第 5349 页)

[16] 徐鹏飞, 李孟, 郭明, 等. 三维适形放射治疗联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌 32 例[J]. 陕西医学杂志, 2011, 40(7): 820-822
Xu Peng-fei, Li Mang, Guo Ming, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy combined with hepatic arterial chemoembolization treatment of hepatocellular carcinoma in 32 cases[J]. Shaanxi Journal of Medicine,2011,40(7):820-822

[17] 李丽华, 陈金平. 原发性肝癌三维适形放射治疗结合介入治疗疗效观察[J]. 江西医药, 2010, 45(9): 902-903
Li Li-hua, Chen Jin-ping. Primary liver cancer three-dimensional conformal radiation therapy combined with interventional therapy observation[J]. Jiangxi medicine,2010,45(9):902-903

[18] 李佰君, 孟春, 车波.86 例原发性肝癌三维适形放疗的临床观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2010, 17(5): 439-441
Li Bai-jun, Meng Chun, Che Bo. 86 cases of three-dimensional conformal radiotherapy of primary liver cancer clinical observation [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation,2010,17(5):439-441

[19] Cheng HY, Wang XY, Zhao GL, et al. Imaging findings and transcatheter arterial chemoembolization of hepatic malignancy with right atrial embolus in 46 patients[J]. World J Gastroenterol,2008,14(22):3563-3568

[20] 管一国. 立体适形放疗在原发性肝癌中的应用[J]. 中国保健, 2010, 17(6): 44
Guan Yi-guo. Three-dimensional conformal radiotherapy in primary liver cancer[J]. Health,2010,17(6):44