

Five Cases of Pre-operative radiotherapy for Primary huge liver cancer

ZHENG Zuo-shen

Department of Oncology, Affiliated Jiangmen Hospital of Sun Yat-Sen University, China

Received: Jun 16, 2014

Accepted: Jul 28, 2014

Published: Aug 15, 2014

DOI: 10.14725/gjcr.v1n2a537

URL: <http://dx.doi.org/10.14725/gjcr.v1n2a537>

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Objective: To evaluate the long-term effect of preoperative radiotherapy, performed by moving strip fields radiation of the whole liver, then shrinking field technique and phased radiotherapy, 60Gy dose escalation, for massive liver cancer. **Methods:** From September 1987 to August 1993, 5 cases with massive liver cancer in Jiangmen central hospital were retrospectively analyzed. They were treated by preoperative radiotherapy with moving strip fields radiation of the whole liver of 18~36Gy to control subclinical lesions, and then shrink the primary lesion, with dose escalation to 50~60Gy. After the primary lesion was significantly reduced, two-step resection can be performed more easily. **Results:** Long-term follow-up to May 2014, 5-, 10-, 20-year survival rates were 100%, 40% and 40%, respectively. The longest disease-free survival time was 27 years. **Conclusions:** Long-term clinical practice of preoperative radiotherapy for the first time discovered four unknown facts of traditional radiotherapy and Three-dimensional conformal radiotherapy: (1) It was the International first report of massive liver cancer preoperative radiotherapy, performed by 18~36Gy dose of moving strip fields radiation of the whole liver, then shrinking field technique and phased radiotherapy, 50~60Gy dose escalation. And it was proved to be effective and safe, by the reduction rate from 57.1% to 72.2% (average 62.45%), two phase successful resection, radiotherapy lasted from 94 days to 153 days (mean 124 days). Long-term efficacy is encouraging. The longest survival time was 27 years, alive without recurrence. (2) Pathology: 5 cases were hepatocellular carcinoma, large areas of necrosis and tumor tissue showed significant fibrosis, with fibrous capsule formation, microscopic residual cancer cells were seen there. It showed that 60Gy dose of radiotherapy failed to cure massive liver cancer, there are residual cancer cells, which indicating the importance of the second-phase surgery. (3) Moving strip technique elaborated the theory of moving into the wild shot carcinoma principle, and its own indications were those who unable to confirm the boundaries of the tumor on imaging, to improve the biological effects of cancer and improve the tolerance of normal liver tissue for with moving strip fields radiation of the whole liver by dose of 30Gy, partially reduced fields to 60Gy dose escalation. It is the advantage of technology of moving strip field. (4) There were few cases for now. It was a new treatment for liver subclinical lesions, and it worth more research conducted by scholars and multi-center evidence-based organizations.

Key words

Primary liver cancer; Subclinical lesions; Preoperative radiotherapy; Moving strip fields radiation; Three-dimensional conformal radiotherapy; Two-step removal.

巨大肝癌术前放射治疗长期随访 5 例启示

郑作深

中山大学附属江门医院 江门市中心医院 肿瘤科, 广东江门, 中国

通讯作者: 郑作深, Email: zhzhsh33@aliyun.com

【摘要】目的 评价巨大肝癌患者术前放疗, 采用全肝移动条野放疗、缩野技术和分阶段放疗, 剂量递增至 60Gy 的移动条野放射综合治疗方案的长期随访疗效。方法: 回顾性分析 1987 年 9 月—1993 年 8 月江门市中心医院巨大肝癌 5 例术前放疗采用全肝移动条野放疗 18~36Gy 控制亚临床病灶, 再缩野对准原发病灶, 放射剂量递增至 50~60Gy。待原发病灶明显缩小后, 利于 II 期切除。结果 长期随访至 2014 年 5 月, 5 年生存率 100%, 10 年生存率 40%, 20 年生存率 40%, 最长生存期 27 年无瘤健在。结论 术前放疗长期临床实践首次发现了传统放疗和三维适形放疗概念所未知的事实: (1) 国际上首次报道经长期随访的巨大肝癌术前放疗, 采用全肝移动条野放疗 18~36Gy、缩野技术和分阶段放疗, 剂量递增至 50~60Gy 的移动条野放

射综合治疗方案,安全有效,肿瘤由大变小,其缩小率 57.1%~72.2%(平均 62.45%),Ⅱ期切除术顺利,放疗周期从 94~153 天(平均 124 天)完成,治疗周期适当,长期随访疗效令人鼓舞,最长生存期 27 年,健在无复发。(2)病理检查 5 例均为肝细胞癌,肿瘤组织呈大片坏死并有明显的纤维化,伴纤维包膜形成,镜下均见有残癌细胞。提示巨大肝癌放疗 60Gy 未能根治,尚有残癌细胞,说明Ⅱ期手术切除的重要性。(3)移动条野技术理论详细阐明移动条野放射杀癌原理,有其本身的适应证对肿瘤边界在影像学上无法确认者,提高肿瘤的生物效应,改善正常组织的耐受量为全肝移动条野放疗 30Gy,局部缩野剂量递增至 60Gy 的应用价值,正是移动条野技术的优点。(4)病例少,是当前能治疗肝癌亚临床病灶的新技术,有值得探索的一丝曙光,期待有关学者组织多中心循证深入研究。

【关键词】肝癌;亚临床病灶;术前放疗治疗;移动条野放疗;三维适形放疗;Ⅱ期切除

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC, 以下简称肝癌)是常见恶性肿瘤,由于起病隐匿,早期未出现症状或症状不明显,早期可手术治疗仅 20%患者获益,就诊时 80%患者病情已属中晚期,巨大肝癌是指肿瘤最大径大于 10cm 的肝癌,肿块巨大不宜手术,错过了最佳的治疗时机,治疗困难,预后很差。TACE 应用 30 余年,证实不能彻底阻断肝癌的血供和肿瘤侧支血管的建立,TACE 难以使肿瘤达到病理完全坏死,而 TACE 所致肿瘤组织的缺血、缺氧可刺激血管内皮生长因子(VEGF)的分泌增加,这些因素可导致肝癌细胞的复发和转移^[1],已有一些随机对照试验和荟萃分析表明,术前 TACE 治疗对预防肝癌切除术后复发无效^[2,3],而对于术后 TACE 治疗的预防作用,国外有研究表明似乎也不见得对术后肝癌复发有益^[4]。目前,对晚期巨大肝癌的治疗尚无统一方案^[1]。经过多年的临床探索与总结,移动条野放射综合治疗有可能成为治疗肝癌复发的新思路^[5],术前放疗成为人们期待的有价值的治疗方法之一^[6],现对早期报道 5 例巨大肝癌术前放疗治疗^[7],经长期随访的若干启示予以再报道。

1 资料与方法

1.1 方法

1.1.1 全肝移动条野的勾画设计 目标:真实反映实体肿瘤周围的亚临床病灶范围,包括肝门区和胰腺周围淋巴结转移灶。

依据(1)病理学是诊断原发性肝癌并确定原发癌灶、卫星病灶和肝门淋巴结转移等亚临床病灶分布范围的金标准,不论小肝癌或大肝癌,原发肿瘤周围 0.5cm~6cm 存在范围不等的亚临床病灶,影像学检查对亚临床病灶显像不准确^[8-12]。(2)肝癌伴有的肝门和胰腺周围淋巴结转移 45%~58.3%^[13]。(3)国际放射单位与测量委员会(International Commission on Radiation Unit and Measurements, ICRU) 62 号报告^[14]中明确地规定各种靶区定义:①原发肿瘤靶区(Gross tumor volume, GTV)、②临床肿瘤靶区(Clinical target volume, CTV)、③计划靶区(Planning target volume, PTV)等规定,CTV 应包括 GTV 和必须被清除的癌周亚临床病灶的定义,后者分为 GTV 邻近的癌周亚临床病灶、和 GTV 有一定距离的癌周亚临床病灶。

1.1.2 全肝移动条野放射技术实施规则 将整个肝脏(包括肝门和胰腺周围淋巴引流区)分成若干条宽 2.5cm 的纵行节段(图 1),一般从最右侧一条开始照射,放疗开始之日照射第 1 条,以后每日向前扩大 1 条,照射至 4 条时不再扩大,以 4 条为 1 个放射单位,每日向前移动 1 条,当移动至最后 4 条之时又每日减少 1 条至最后 1 条(图 2),每日照射 250~300cGy,腹面移动照完第 1 轮再用同法照射背面为第 2 轮,休息 2 周左右再移动照射腹面第 3 轮和背面第 4 轮,再休息 4 周,复查血像、肝肾功能、CT 或 MR,根据肿瘤缩小情况再缩野对准原发肿瘤主病灶照射剂量递增至 60Gy。全肝移动条野中心平面百分深度量与体厚度关系必须通过体模实测^[15],实测中已包括多次半影照射及多次残存条野散射影响的贡献,不能用传统方野或三维适形放疗概念来理解全肝移动条野技术。实际计算方法^[16]:查全肝移动条野中心平面百分深度量曲线图,例如某患者肝区体厚 20cm 处,百分深度量为 700%,每次照射 250cGy,腹前、腹后各移动照射 1 轮,那么,全肝移动条野中心平面剂量(middle Tumor Dose, mTD) $700\% \times 250\text{cGy} \rightarrow \text{mTD}1750\text{cGy}$,计算方法简单,并不复杂。全肝移动条野放射治疗设计的特点就是应用多野的不均匀变成相对的均匀,包括了多次半影照射及多次残存条野的散射影响的剂量贡献,所得全肝等剂量曲线分布均匀^[15,16],局部肿瘤短期内可获得较高剂量,从而提高了杀灭肿瘤的放射生物效应,对整体正常肝脏来讲,确实延迟放射生物学反应,可减少正常细胞的放射反应,保护了器官的必要功能。临床分期越早,效果越好。



图1 全肝移动条野勾画设计

照射顺序	序号	1 ⁰	2 ⁰	3 ⁰	4 ⁰	5 ⁰	6 ⁰	7 ⁰	8 ⁰
腹面移动条野	1 ⁰	↙	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘
	2 ⁰	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘
	3 ⁰	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘
	4 ⁰	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘
	5 ⁰	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘
	6 ⁰	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘
	7 ⁰	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘
	8 ⁰	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘
	9 ⁰	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘
	10 ⁰	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘
背面移动条野	11 ⁰	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘
	12 ⁰	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘
	13 ⁰	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘
	14 ⁰	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘
	15 ⁰	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘
	16 ⁰	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘
	17 ⁰	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘
	18 ⁰	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘
	19 ⁰	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘
	20 ⁰	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘
21 ⁰	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	
22 ⁰	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	

图2 全肝移动条野放射技术实施规则

1.1.3 移动条野放射杀癌理论

夏云飞等^[17]从放射生物学方面,包括时间剂量因子、分次剂量因子和容积剂量因子三个方面及放射物理学方面结合肝癌恶性生物学特征详细阐明移动条野放射杀癌原理,并对其缺点进行改进,移动条野照射作为一种技术有其本身的适应证对肿瘤边界不清,有肝内亚临床病灶的肝癌患者,提高肿瘤的生物效应,改善正常组织的耐受量,实现全肝移动条野放疗 18~36Gy、缩野技术和分阶段放疗,剂量递增至 60Gy 的移动条野放射综合治疗方案的应用价值,正是移动条野技术的优点。

1.2 临床资料

1987年9月—1993年8月江门市中心医院术前放射治疗巨大肝癌5例,经全肝移动条野放疗 18~36Gy 控制肝内不规则分布的亚临床病灶,再缩野对准原发病灶放射,剂量递增至 50~62Gy 根治原发癌灶,待原发病灶明显缩小后利于II期切除,经远期随访再报告如下。

1.2.1 病例1^[5,7] 肝右叶巨大肝癌 13cm×10cm,边缘不清,肝功能 child-Pugh A 级,1987年9月25日起全肝移动条野放疗 mTD 18Gy (第1轮.全肝移动条野放疗 9Gy/腹面 8 条野移动 11 次,5 次/周;第2轮.全肝移动条野放疗 9Gy/背面 8 条野移动 11 次,5 次/周),休息 2 周;缩野(局部方野)放疗 44Gy(5 次/周,2Gy/次),放疗总剂量 mTD62Gy,休息 3 周,肿瘤缩小至 6cm×6cm,缩小率 72.6%,1987年12月29日II期切除。从放疗第1天 1987年9月25日计至 1987年12月29日手术共 94 天。随访 27 年,健在。

1.2.2 病例2^[7] 肝右叶两个相邻病灶分别 11cm×10cm 和 8cm×7cm,边缘不清,肝功能 child-Pugh A 级,1990年12月19日起改良全肝移动条野放疗 mTD 36Gy (第1轮.全肝移动条野放疗 9Gy/腹面 10 条野移动 13 次,5 次/周;第2轮.全肝移动条野放疗 9Gy/背面 10 条野移动 13 次,5 次/周;第3轮.全肝移动条野放疗 9Gy/腹面 10 条野移动 13 次,5 次/周;第4轮.全肝移动条野放疗 9Gy/背面 10 条野移动 13 次,5 次/周);休息 4 周,缩野(局部相邻两方野)放疗 24Gy (5 次/周,2Gy/次),放疗总剂量 mTD 60Gy,休息 4 周,肿瘤分别缩小至 6cm×5cm 和 6cm×4cm,缩小率 63.6%和 57.1%,1991年5月14日II期切除。从放疗第1天 1990年12月19日计至 1991年5月14日手术共 142 天,1997 年失访,生存期 6 年。

1.2.3 病例3^[7] 肝右叶巨大肝癌 13cm×12cm,边缘不清,腹膜后淋巴结转移 1.8cm,肝功能 child-Pugh A 级,1991年8月7日起改良全肝移动条野放疗 mTD 18Gy (第1轮.全肝移动条野放疗 9Gy/腹面 8 条野移动 11 次,5 次/周;第2轮.全肝移动条野放疗 9Gy/背面 8 条野移动 11 次,5 次/周),休息 4 周;缩野(局部方野)放疗 39Gy (5 次/周,2Gy/次),放疗总剂量 mTD 57Gy,休息 3 周,肿瘤缩小至 8cm×7cm,

肿瘤缩小率 64.8%，腹膜后淋巴结消失，1991 年 11 月 25 日 II 期切除。从放疗第 1 天 1991 年 8 月 7 日计至 1991 年 11 月 25 日手术共 108 天。1998 年失访，生存期 7 年。

1.2.4 病例 4^[7] 肝方叶及肝左内叶肝癌 14cm×11cm，边缘不清，肝功能 child-Pugh A 级，于 1993 年 2 月 16 日起改良全肝移动条野放疗 mTD36Gy（第 1 轮。全肝移动条野放疗 9Gy/腹面 10 条野移动 13 次，5 次/周；第 2 轮。全肝移动条野放疗 9Gy/背面 10 条野移动 13 次，5 次/周，休息 2 周；第 3 轮。全肝移动条野放疗 9Gy/腹面 10 条野移动 13 次，5 次/周；第 4 轮。全肝移动条野放疗 9Gy/背面 10 条野移动 13 次，5 次/周）；休息 4 周，肿瘤缩小至 8cm×8cm，肿瘤缩小率 58.4%，1993 年 6 月 20 日 II 期切除。从放疗第 1 天 1993 年 2 月 16 日计至 1993 年 6 月 20 日手术共 123 天。1999 年失访，生存期 6 年。

1.2.5 病例 5^[5,7] 肝右叶巨大肝癌 11.5cm×10cm，边缘不清，肝功能 child-Pugh A 级，于 1993 年 3 月 13 日起改良全肝移动条野放疗 mTD 36Gy（第 1 轮。全肝移动条野放疗 9Gy/腹面 8 条野移动 11 次，5 次/周；第 2 轮。全肝移动条野放疗 9Gy/背面 8 条野移动 11 次，5 次/周，休息 2 周；第 3 轮。全肝移动条野放疗 9Gy/腹面 8 条野移动 11 次，5 次/周；第 4 轮。全肝移动条野放疗 9Gy/背面 8 条野移动 11 次，5 次/周）；休息 4 周，缩野（局部方野）放疗 16Gy(5 次/周，2Gy/次)，放疗总剂量 mTD52Gy，休息 4 周，肿瘤缩小至 8cm×6cm，肿瘤缩小率 58.2%，1993 年 8 月 25 日 II 期切除。从放疗第 1 天 1993 年 3 月 18 日计至 1993 年 8 月 25 日手术共 153 天。随访 21 年，健在。

1.2.6 病理结果 术后标本均为肝细胞癌，组织呈大片坏死并有明显的纤维化，伴纤维包膜形成，5 例镜下均见有残癌细胞。

1.2.7 毒副反应 放疗期间患者伴有乏力、食欲减退或恶心呕吐，经对症治疗后均获得改善，无放射性肝炎，未见明显肝肾功能损害、骨髓抑制、术后大出血、胆瘘、膈下脓肿或肝衰等并发症。

2 讨论

2.1 肝癌放疗简史^[5]

自 1956 年 Ariel 应用放射治疗肝癌以来，经历全肝放射、局部放射、全肝移动条野放射、局部超分割放射、立体放射、三维适形放疗(3D-CRT)等变迁，反映半个世纪以来对放疗靶区认识争论。如今放疗领域进入精确放疗时代，精确放疗重视对原发肿瘤靶区定位精确，能消灭原发病灶，现予介绍。

2.2 三维适形放疗现状

巨大肝癌是指肿瘤最大径>10cm 的肝癌，叶云飞等^[18]报道 190 例巨大肝癌患者的临床资料，其中接受三维适形放射治疗(3D-CRT)及逆向调强放疗(IMRT)患者各 95 例。两种治疗方式对巨块型肝癌具有一定的治疗效果，其中 3D-CRT 能够降患者肿瘤大小的 5~10%，1 年和 3 年的存活率为 78.9% (75/95)、12.6%(12/95)；而 IMRT 能降患者肿瘤大小的 15% 以上，1 年和 3 年的存活率为 85.3% (81/95)、16.8%(16/95)，缺乏二期切除和长期随访资料。

小肝癌是指肿瘤最大径<5cm 的肝癌，贾明报道^[19]报道小肝癌患者 100 例。分为 3D-CRT 组(53 例) 和手术切除组(47 例)，两组 1、2、5 年生存率分别为 85.0%，75.3%，45.2% 和 86.7%、75.1%，44.5%；两组间比较无显著性差异($P>0.05$)，两组临床疗效相当。局部复发率 3D-CRT 组 50.3%(18/34)和手术组 41.1% (8/17)，肝内局部复发的比例比手术组高，有显著性差异($P<0.05$)。

多数的复发在肝内照射野外^[20-22]。单纯 3D-CRT 组与 3D-CRT 联合 TACE 组的近期疗效及生存率无显著影响^[23]。

精确放疗泰斗于金明院士多年实践总结指出^[24]:解剖影像空间分辨率与物理精度几乎已经达到极限，奢华的射线施照设备也已提供了高精确施照的条件，但恶性肿瘤精确放疗疗效仍难以令人满意。

原因分析:精确放疗靶区定位常规 CTV 为 GTV 外加 5mm~10mm^[1], 显然 GTV 之外 10mm~60mm 大范围的癌周亚临床病灶^[8-12]必然被遗漏, 违背 ICRU62 报告^[14]规定 CTV 应包括 GTV 和必须被清除的癌周亚临床病灶的定义, 放疗后即使达到 CR 的靶区周围仍有残留的癌周亚临床病灶会导致肿瘤复发^[5, 20-22]。

因此, 三维适形放疗治疗后肝内局部复发率较高, 亟待解决^[19-22]。

2.3 肿瘤边界在治疗中的意义

包膜在影像学上显示肿瘤生长方式, 以膨胀性生长者, 边界清楚光滑, 可见包膜征, 预后较好。浸润性生长的肿瘤边界模糊, 易于向周围生长和浸润范围不等的亚临床病灶, 不易形成反应性纤维包膜, 影像学上显示无边界或边界不完整, 预后差。张同琳等^[12]报道 89 例原发性肝癌全肝切除标本的病理解剖学特征, 能全面地反映肝癌生长和浸润特征, 其中 75 例(84.28%)无包膜, 标本上原发肿瘤边界不清, 病灶大小尚难准确测量, 影像学检查存在局限性, 结果不可能准确。在肝切除术、射频消融术、酒精注射或精确放疗等局部治疗时难以完全切除或损毁, 癌周亚临床病灶可能被遗漏成为肿瘤复发的根源。蒋国梁一再强调^[25, 26]:3D-CRT 肿瘤边界在影像学上无法确认者, 不宜放射治疗, 则放弃治疗的误导, 那么, 此 5 例术前放疗成功的事实则颠覆了蒋国梁的规则。迄今, 全肝移动条野放射综合治疗适应症为肿瘤边界在影像学上无法确认者, 能治疗癌周亚临床病灶可能成为治疗肿瘤复发的新思路, 也可能成为 3D-CRT 取长补短的研究方向^[5-7, 16]。

3 启示

巨大肝癌术前放疗的长期临床随访实践首次发现了肝癌传统放疗和三维适形放疗概念所未知的事实, 为众多失去手术治疗机会的肝癌患者提供了新的选择, 可以提高存活、改善生活质量, 但并未被普通患者和医务人员广泛接受。学术界应正确理解移动条野放疗杀癌的理论、移动条野放疗的放射生物学特点、测量方法、计算公式、临床适应症和使用规则。

建议: 根据肝耐受剂量与受照体积关系的认识, 受照射体积越大, 耐受量越低, 反之受照射体积越小, 耐受量越高, 在不同容积范围内可使不同的局部照射剂量达到杀灭不同体积肿瘤细胞而不影响肝功能的功效, 这一特征为现代合理靶区放射治疗肝癌提供了解剖和功能基础^[5]。利用移动条野能消灭肝内亚临床病灶的优点和 3D-CRT 消灭原发肿瘤的优点, 采用经全肝移动条野放射 18~36Gy 治疗肝内不规则分布的亚临床病灶, 再缩野(3D-CRT 或 IMRT)对准原发病灶放射, 剂量递增至 50~60Gy 根治原发癌灶, 肿瘤由大变小, 利于二期切除, 符合 ICRU62 号报告的规定^[14], 有值得探索的一丝曙光。呼吁有志攻克肝癌难题的同仁组织多中心循证深入研究。

3.1 小肝癌

3.1.1 单纯放疗组 全肝移动条野放疗 30Gy 治疗肝癌已成形的癌周亚临床病灶的基础上, 间隙 4 周, 再小野(3D-CRT 或 IMRT)剂量递增照射至 60Gy 根治主癌灶的放射综合治疗新方案。

3.1.2 对照组-术后放疗组 原发肿瘤外科切除术后, 间隙 4 周, 施行全肝移动条野照射 30Gy, 控制癌周亚临床病灶。

3.1.3 入组对象 小肝癌≤5cm, 癌旁亚临床病灶或肝门淋巴结≤1cm, 门静脉主干至二级分支无癌栓, 肝功能 Child-Pugh A 级, KPS≥70 分。

3.1.4 评价 客观疗效(1、2、3、5 年累积生存率)及总生存期、不良反应和失败原因。

3.2 大肝癌

3.2.1 术前放疗组 全肝大野照射(全肝移动条野照射 30Gy)控制癌旁亚临床病灶, 间隙 4 周, 再以小野(3D-CRT 或 IMRT)对准原发肿瘤剂量递增照射至 60Gy, 能控制主癌灶的移动条野放射综合治疗方案。放疗结束 1~2 个月, 待原发肿瘤缩小适合手术者, II 期切除。

3.2.2 对照组 TACE2 次, 每次间隔 4 周, 再行 3D-CRT 或 IMRT 60Gy/30f/6w。放疗结束 1~2 个月, 待原发肿瘤缩小适合手术者, II 期切除。

3.2.3 入组对象 大肝癌 >5cm, 最大径 <10cm, 无包膜或包膜不完整, 浸润性生长, 癌旁亚临床病灶或肝门淋巴结 ≤1cm, 门静脉主干至二级分支无癌栓, 肝功能 Child-Pugh A 级, KPS ≥70 分。

3.2.4 评价 客观疗效(1、2、3、5 年累积生存率)及总生存期、不良反应和失败原因。

3.3 巨大肝癌

3.3.1 术前放疗组 全肝大野照射(全肝移动条野照射 30Gy)控制癌旁亚临床病灶, 间隔 4 周, 再以小野(3D-CRT 或 IMRT)对准原发肿瘤剂量递增照射至 60Gy, 能控制主癌灶的移动条野放射综合治疗方案。放疗结束 1~2 个月, 待原发肿瘤缩小适合手术者, II 期切除。

3.3.2 对照组 TACE2 次, 每次间隔 4 周, 再行 3D-CRT 60Gy/30f/6w。放疗结束 1~2 个月, 待原发肿瘤缩小适合手术者, II 期切除。

3.3.3 入组对象 巨大肝癌 ≥10cm, 无包膜或包膜不完整, 浸润性生长, 癌旁亚临床病灶或肝门淋巴结 ≤1cm, 门静脉主干至二级分支无癌栓, 肝功能 Child-Pugh A 级, KPS ≥70 分。

3.3.4 评价 客观疗效(1、2、3、5 年累积生存率)及总生存期、不良反应和失败原因。

随着科技的不断进步, 人类知识、经验和思维不断发展, 我们期待肝癌研究的技术、手段和理论的变革, 基于癌周亚临床病灶的认识深入, 以带动肝癌基础研究和临床诊疗的突破性进展。

【参考文献】

- [1] 中华人民共和国卫生部[卫办医政改(2011)121 号].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.
- [2] Zhou WP, Lai EC, Li AJ, et al. A prospective, randomized, controlled trial of preoperative transarterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg,2009,249(2):195-202.
<http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181961c16>
- [3] Kim IS, Lim YS, Lee HC, et al. Pre-operative transarterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma adversely affects post-operative patient outcome [J].Aliment Pharmacol Ther,2008,27(4): 338-345.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03580.x>
- [4] Wang Z, Li Z, Ji Y. Postoperative TACE should be recommended in the HCC treatment guidelines of the American association for the study of liver diseases[J].Hepatology,2011,54(4):1489-1490.
<http://dx.doi.org/10.1002/hep.24446>
- [5] 郑作深.放疗治疗有可能成为治疗肝癌复发的新思路[J].世界肿瘤研究,2013,3(3):17-23.
- [6] 郑作深,邹雨荷,吕华珠,等.对巨大肝癌进行术前放射治疗的探讨[J].临床肿瘤学,2005,10(2):130-132.
<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1009-0460.2005.02.006>
- [7] 郑作深,陈耀辉,赖启泰,等.大肝癌的二步治疗方案[J].中华放射肿瘤学杂志,1994,3(3):200.
- [8] Shi M, Zhang CQ, Zhang YQ, et al.Micrometastases of solitary hepatocellular carcinoma and appropriate resection margin. World J Surg,2004,28:376—381.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00268-003-7308-x>
- [9] 石明,张昌卿,冯凯涛,等.肝细胞癌周围微转移分布的研究[J].中华肿瘤杂志,2002,24(3):257-260.
- [10] 徐彬,李强,付丽,等.肝细胞癌肝内微转移的研究[J].中华普通外科杂志, 2006,21(8):577-579.
<http://dx.doi.org/10.3760/j.issn:1007-631X.2006.08.010>
- [11] 丛文铭,董辉,王斌,等.复发性肝癌临床病理特点与发生方式探讨[J].中国实用外科杂志,2009,29(1):71-73.
<http://dx.doi.org/10.3321/j.issn:1005-2208.2009.01.025>
- [12] 张同琳,马少华,修典荣,等.原发性肝癌全肝切除标本的病理解剖学特征及其启示[J].中华外科杂志,2010,48(13):964-967.
- [13] Kojiro M. Pathology. In: T. Livraghi, M. Makuuchi, L. Buscarini, Eds., Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. London: Greenwich Medical Media, 1997: 35.
- [14] ICRU. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy [S]. ICRU report 62,1996.

- [15] 黄贤湛.移动条野中平面剂量分析[J].基层医学论坛,2006,10(2): 116-117.
<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1672-1721.2006.03.011>
- [16] 郑作深,邹雨荷,饶健,等.460例巨大肝癌放射治疗的技术改进[J].临床肿瘤学杂志, 2005, 10(5):497-501.
- [17] 夏云飞,钱剑扬,郑作深.移动条野技术的放射生物学和剂量学基础及改进[J].癌症,2000,19(1) : 82-85,96.
<http://dx.doi.org/10.3321/j.issn:1000-467X.2000.01.025>
- [18] 叶云飞,杨惊,孙永健,等.巨块型肝癌的放射治疗临床效果探讨(附 190 例报告)[J].现代生物医学进展.2013;13(25): 4947-4949.
- [19] 贾明.三维适形放疗治疗原发性小肝癌的临床研究[J].中国医药指南,2013,11(12): 182-183.
<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1671-8194.2013.12.138>
- [20] Mornex F, Girard N, Beziat C, et al. Feasibility and efficacy of high dose three dimensional radiotherapy in cirrhotic patients with small size hepatocellular carcinoma non-eligible for curative therapies mature results of the French phase II RTF 1 trial [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66(4):1152-1158.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.06.015>
- [21] Liu MT, Li SH, Chu TC, et al. Three dimensional conformal radiation therapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients who had failed with or were unsuited for transcatheter arterial chemoembolization [J]. Jpn J Clin Oncol, 2004, 34(9):532-539.
<http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyh089>
- [22] Kim TH, Kim DY, Park JW, et al. Three dimensional conformal radiotherapy of unresectable hepatocellular carcinoma patients for whom transcatheter arterial chemoembolization was ineffective or unsuitable [J]. Am J Clin Oncol, 2006, 29(6):568-575.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.coc.0000239147.60196.11>
- [23] 居小萍,张晓青,肖作平,等.三维适形放射治疗原发性肝癌 65 例疗效分析[J].中国肿瘤,2007,16(9):735-737.
<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1004-0242.2007.09.020>
- [24] 于金明,袁双虎.肿瘤放疗的发展与挑战[J].山东大学学报(医学版),2011,49(10):48-56,66.
- [25] 蒋国梁.原发性肝癌治疗的新方法---三维适形放疗[J].癌症进展杂志,2006,4(4):279-283.
- [26] 蒋国梁.原发性肝癌三维适形和调强放疗的基础和临床研究[J].中国工程科学, 2009,11(10):129-136.
<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1009-1742.2009.10.018>