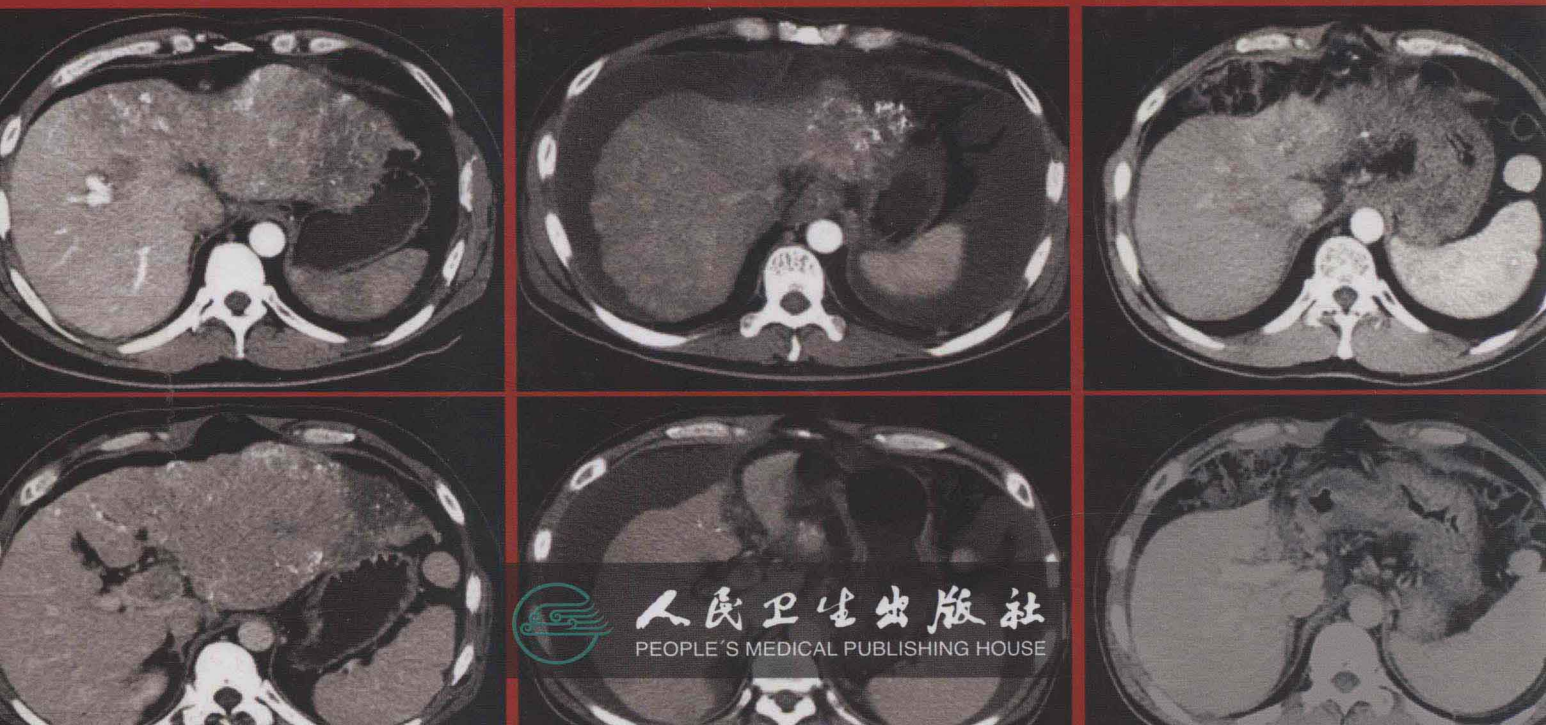


RADIOTHERAPY FOR PRIMARY LIVER
CANCER IN CLINICAL PRACTICE

原发性肝癌

放射治疗临床实践

主编 曾昭冲



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

RADIOTHERAPY FOR PRIMARY LIVER
CANCER IN CLINICAL PRACTICE

原发性肝癌 放射治疗临床实践

主 编 曾昭冲

编 者

(按姓氏笔画排序)

丁 红	复旦大学附属中山医院超声科	张 雯	复旦大学附属中山医院介入科
王斌梁	复旦大学附属中山医院放疗科	杨 平	复旦大学附属中山医院放疗科
石洪成	复旦大学附属中山医院核医学科	陈 颐	复旦大学附属中山医院介入科
向作林	复旦大学附属中山医院放疗科	陈一兴	复旦大学附属中山医院放疗科
刘 嵘	复旦大学附属中山医院介入科	罗剑钧	复旦大学附属中山医院介入科
纪 元	复旦大学附属中山医院病理科	周乐源	复旦大学附属中山医院放疗科
孙 菁	复旦大学附属中山医院放疗科	侯佳舟	复旦大学附属中山医院放疗科
杜世锁	复旦大学附属中山医院放疗科	姜 威	复旦大学附属中山医院放疗科
吴志峰	复旦大学附属中山医院放疗科	曾蒙苏	复旦大学附属中山医院放射科
何 健	复旦大学附属中山医院放疗科	颜志平	复旦大学附属中山医院介入科
张建英	复旦大学附属中山医院放疗科		

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

原发性肝癌放射治疗临床实践 / 曾昭冲主编. —北京: 人民卫生出版社, 2013

ISBN 978-7-117-17698-9

I. ①原… II. ①曾… III. ①原发性疾病-肝癌-放射疗法
IV. ①R735.705

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 163498 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

原发性肝癌放射治疗临床实践

主 编: 曾昭冲

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889 × 1194 1/16 印张: 28

字 数: 867 千字

版 次: 2013 年 8 月第 1 版 2013 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-17698-9/R · 17699

定 价: 208.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

主编简介



曾昭冲

复旦大学附属中山医院放射肿瘤科主任,教授,肿瘤学博士研究生导师。致力于肝癌的放射治疗,以第一或通讯作者身份在国际著名的SCI肿瘤杂志上发表论文50余篇。总影响因子150余分,这些论著在肿瘤放疗领域得到国内外同行的广泛引用。所进行的研究论证肝癌属于放射敏感肿瘤,其 α/β 比值为12Gy;阐述放射性肝损伤的病理变化,并从动物模型研究放射性肝损伤的初步机制。开创性地开展肝癌患者淋巴结转移、门脉/下腔静脉癌栓、肾上腺转移、肺转移和骨转移的放射治疗。近10年来应邀在全国各地做肝癌放射治疗报告150场,国际会议特邀报告18场,包括第42届日本肝癌年会、联合国发展署的放疗质控、亚太地区肝病年会、亚太地区肝癌年会,由此推广肝癌放射治疗。

现为英国SCI杂志《BMC Cancer》的副主编,国内六家肿瘤杂志的常务编委或编委。主编我国第一部《腹盆部肿瘤放射治疗学》,并荣获2008年国家科学技术进步二等奖。获2006年教育部科技成果一等奖、2010年中华医学科技奖二等奖(第一完成人)、2012年上海市优秀学科带头人及2012年上海市教卫系统优秀共产党员。

献给导师汤钊猷院士

我家乡位于福建南部沿海城市——闽南金三角。那地方肝癌发病率很高,自幼就耳闻目睹左邻右舍的亲朋好友患肝癌,中小学时候常有同学家长肝癌去世,我的同学也因此辍学。到大学时候,目睹自己的同学患肝癌,坐而待毙。当时的肝癌,号称“癌王”,也就是一旦患上这种病,没有治疗的方法,3个月内就呜呼哀哉。

医科大学毕业时,从《健康报》上及电台里得知传奇性人物汤钊猷教授,我国征战“癌王”第一人,时任上海医科大学校长。我试着写信讲述报考汤教授研究生的愿望,汤教授得知我的心思,立即回信,用“有志者事竟成”鼓励我。

1989年我成为汤老师的研究生,尽管汤老师是外科医生,但对放射治疗颇有研究,汤老师的国家攻关课题就是原发性肝癌的靶向内放疗。汤老师不仅重视临床研究,更重视培养研究生的基本功,指导我如何写英文论文和如何在国外发表科研论著,甚至是制作幻灯授课,汤老师也一丝不苟。如今,我在国际上以第一或通讯作者发表50余篇英文SCI论文,和每年在国内外做20余场学术报告,就是得益于汤老师的指导。

我研究生毕业并留在肝癌研究所,汤老师深深感到肝癌的手术治疗固然重要,但仍有80%的肝癌患者失去手术切除的机会,就是手术切除的患者,仍有一半会在5年内复发。多种治疗方法的综合使用要比单一的外科手术切除好,放射治疗应该是肝癌综合治疗的重要组成部分,但是肝癌研究所当时还缺少从事放疗的人员。于是,汤院士将放疗的任务交给我,我从此走进了放射治疗这一陌生而又充满挑战的领域。

为了尽快和更好地掌握新的放射治疗知识和技术,1994年汤院士推荐我到美国学习。我有幸在美国费城 Thomas Jefferson 大学放疗科主任、全美放射治疗协作组(RTOG)主席 Curran 医生和现任国际放射研究学会主席 George Iliakis 教授的共同指导下,学习肿瘤放射治疗及放射生物学。

美国学习三年归来,我没有科研经费,汤老师把自己的科研经费挤出一部分给我,在汤院士为所长的肝癌研究所全体内外科医生的共同支持下,开展肝癌放射治疗的临床研究,总结并发表各种病期肝癌放疗的原创论著。这些肝癌放疗论文,先后荣获国家、教育部、卫生部多项科技成果奖。这些论文还受到美国肿瘤界的关注,2004年和2006年美国《癌症杂志》的主编先后邀请肝胆外科专家和放射肿瘤学家对我肝癌放疗的工作加以评述,肯定我们的成绩,并认为肝癌放疗的时代到来了。近几年来,我在国际肝癌会议上作20余场特邀报告,又被《BMC Cancer》杂志聘请为副主编,负责肝胆肿瘤方面的评审。2012年我被评为上海市优秀学术带头人和教卫系统的优秀共产党员(医德医风奖)。我能取得这些成绩,都归功于汤老师的培养。

汤老师经常教育我,患者用生命换取我们的临床经验,我们应该及时、准确地将这些经验总结出来,并无偿传授给我们同道,让更多的患者获益。我秉承汤老师的谆谆教导,组织我科室的同事,共同完成汤老师交给我的任务。如今,我把我们团队完成的工作《原发性肝癌放射治疗临床实践》,奉献给大家,其中包括我最敬爱的人——汤钊猷院士。

复旦大学附属中山医院放疗科

曾昭冲

2013年5月

前言

原发性肝癌是我国的常见肿瘤,手术切除是公认可以根治肝癌的手段,然而,仅一部分早期患者能得到根治性治疗,80%的患者就诊时即失去手术切除机会,或接受姑息性治疗,或接受支持护理,其生存期短。随着对原发性肝癌治疗的认识,肝癌的放射治疗效果已经得到业界的认可,并作为中晚期患者的治疗手段,在《原发性肝癌诊治指南》中得到推荐,估计65%的原发性肝癌人群,在其病程的某一阶段需要放射治疗。

我们根据复旦大学附属中山医院肝癌治疗的临床工作经验、参考国内外同行发表的论文,着重临床实用性,编写该书,并介绍了原发性肝癌的各种诊断和治疗手段,详细阐明不同病期原发性肝癌的放射治疗、技术和疗效。

原发性肝癌放射治疗对生存期的影响,目前缺乏高级别循证医学证据,其实,对中晚期肝癌的治疗效果,其他治疗方法也未能提供更高级别的循证医学证据或更好的治疗效果。为弥补这些不足,我们在本书的最后一章,列举了原发性肝癌放疗的典型病例,每个病例都回答了放疗必需的5个问题,并对病案进行评论和分析。这些病例包括早期小肝癌、不能手术的大肝癌、伴有门静脉/下腔静脉癌栓、不同部位淋巴结转移、单/多发肺转移、肾上腺转移、骨转移、腹膜/腹壁种植等肝细胞癌的放疗,也包括不能手术切除肝内胆管细胞癌、手术后肝内胆管细胞癌的放疗。读者可以从这些病例中清楚看到,放射治疗只用于患者病情的某一阶段,放射治疗只是综合治疗的一部分。在放疗技术方面,我们通过这些病例,介绍了三维适形放疗、螺旋断层调强放疗、立体定向放疗在肝癌放疗中的应用,图像融合技术、全肝放疗及再程放疗也是肝癌放疗面临的实际问题,在典型病例中加以介绍。

肝癌的治疗需要多学科团队的相互配合,该书适用于从事肝癌治疗的相关医务人员,不仅放疗科医生需要掌握肝癌放疗的适应证、放疗技术和治疗效果,肝胆外科、消化科、放射或超声介入科、化疗科医生也应了解肝癌放疗在临床中的应用价值,让肝癌患者得到更合理的治疗。

该书的编写过程中,收集典型病例资料,得到放疗科医生的帮助,物理组配合医生、技术员设计最佳的放疗计划,放射科为我们提供患者的影像学资料,检验科为我们提供患者的化验检查数据,放疗科随访组为我们提供患者放疗后的临床资料,包括患者的生存情况。为此,我们表示衷心感谢。限于作者的专业水平限制及医学的不断进步,该书存在不足,望前辈、同仁不吝指教,以便提高改进。

曾昭冲

2013年5月

英文缩写

英文简写	英文全称	中文全称
¹²⁵ I	¹²⁵ iodine	¹²⁵ 碘
¹³¹ I	¹³¹ iodine	¹³¹ 碘
¹⁸ FDG	¹⁸ F-fluorodeoxyglucose	¹⁸ 氟脱氧葡萄糖
5-FU	5-fluorouracil	氟尿嘧啶
⁹⁰ Y	⁹⁰ yttrium	⁹⁰ 钇
⁹⁰ Y-GMS	⁹⁰ Y glass microspheres	⁹⁰ 钇玻璃微球
BED	biological equal dose	生物等效剂量
CBP	carboplatin	卡铂
CD	cluster of differentiation	分化抗原簇
CIK	cytokine-Induced Killer	细胞因子诱导的杀伤细胞
CK	cytokeratin	细胞角蛋白
CR	complete response	完全缓解
CT	computer tomography	计算机断层扫描图
CTV	clinical target volume	临床靶体积
DRRs	digitally reconstructed radiographs	数字重建影像
DSA	digital subtraction angiography	数字减影血管造影术
DVH	dose-volume-histogram	剂量 - 体积直方图
EADM	epirubicin	表柔比星
EQD2	equivalent dose in 2Gy fractions	2Gy 分次放射等效剂量
EBRT	external beam radiation therapy	外照射治疗
FUDR	floxuridine	氟尿苷
GTV	gross tumor volume	大体肿瘤体积
HBV	hepatitis B virus	乙肝病毒
HCC	hepatocellular carcinoma	肝细胞癌
HCV	hepatitis C virus	丙肝病毒
HT	helical tomotherapy	螺旋断层放射治疗
ICC	intrahepatic cholangiocarcinoma	肝内胆管细胞癌
IGRT	image guided radiation therapy	影像引导放射治疗
IRT	internal radiotherapy	内照射治疗
ITV	internal target volume	内靶体积
MAb	monoclonal antibody	单克隆抗体
MLC	multileaf collimator	多叶准直器
MMC	mitomycin C	丝裂霉素 C

MRI	magnetic resonance imaging	磁共振
NK	nature killer cell	自然杀伤细胞
NTCP	normal tissue complication probability	正常组织并发症几率
OAR	organ at risk	危及器官
PD	progressive disease	疾病进展
PEIT	percutaneous ethanol injection therapy	经皮酒精注射治疗
PET	positron emission tomography	正电子发射断层显像
PR	partial response	部分缓解
PTCD	percutaneous transhepatic choledochal drainage	经皮经肝胆总管引流术
PTV	planning target volume	计划靶体积
RBE	relative biological effectiveness	相对生物学效应
RFA	radiofrequency ablation	射频消融术
RILD	radiation-induced liver disease	放射性肝损伤
RIT	radioimmunotherapy	放射免疫治疗
SBRT	stereotactic body radiation therapy	立体定向放射治疗
SD	stable disease	疾病稳定
TACE	trans-arterial chemoembolization	经动脉化疗栓塞
TGF- β	transforming growth factor- β	转化生长因子- β
THP	pirarubicin	吡柔比星
TPS	treatment planning system	治疗计划系统

第 1 章 肝癌放射治疗的基础	1
第 1 节 肝癌放疗的历史沿革	1
第 2 节 原发性肝癌放疗设备与流程	2
第 3 节 肝脏的解剖和生理	4
第 4 节 肝脏的组织学	8
第 5 节 正常肝脏放射生物学	8
第 6 节 肝癌的放射生物学研究	12
第 2 章 原发性肝癌的临床表现与诊断	18
第 1 节 常见临床表现	18
第 2 节 超声诊断	19
第 3 节 肝癌 CT 和 MRI 诊断与鉴别	24
第 4 节 原发性肝癌的 PET/CT 检查	29
第 5 节 原发性肝癌的血管造影	30
第 6 节 临床诊断	32
第 7 节 病理诊断	33
第 8 节 原发性肝癌的临床分期	41
第 3 章 原发性肝癌的各种治疗方法和指南	45
第 1 节 外科治疗	45
第 2 节 局部治疗	49
第 3 节 放射治疗	52
第 4 节 系统治疗(全身治疗)	53
第 5 节 肝癌多学科综合治疗模式的建议	55
第 6 节 随访	56
第 4 章 肝细胞癌的外放射治疗	58
第 1 节 局限于肝内无远处转移肝癌的放疗	58
第 2 节 伴有静脉癌栓的放疗	61
第 3 节 淋巴结转移的放疗	65
第 4 节 非淋巴结转移的肝外转移灶放射治疗	68
第 5 节 外放射治疗的毒副作用	80
第 6 节 外放射治疗必须注意的几个问题	85

第 5 章 肝内胆管细胞癌的外放射治疗	96
第 1 节 肝内胆管细胞癌的相关危险因素	96
第 2 节 临床表现与诊断	97
第 3 节 分期	98
第 4 节 治疗	99
第 6 章 原发性肝癌的内放射治疗	105
第 1 节 经肝动脉的介入内放疗	105
第 2 节 ^{125}I 碘粒子植入放射性核素的短距离内放疗	109
第 7 章 肝癌的立体定向放射治疗	118
第 1 节 基本概念	118
第 2 节 肝癌立体定向放疗的临床效果	120
第 3 节 肿瘤剂量、正常组织耐受剂量和毒性	123
第 8 章 质子放射治疗在肝癌中的应用	127
第 1 节 质子治疗肝癌的临床研究	127
第 2 节 质子治疗肝癌的毒副作用	129
第 9 章 肝癌的再程放疗	132
第 1 节 再程放疗概述	132
第 2 节 降低再程放疗正常组织毒性反应的放疗技术	133
第 3 节 胸腹部正常组织对再程放疗的耐受性	134
第 4 节 肝癌复发及转移病灶的再程放疗研究	136
第 10 章 原发性肝癌骨与淋巴结转移预测在放疗中的作用	143
第 1 节 肝癌骨转移预测	143
第 2 节 肝癌淋巴结转移预测	145
第 11 章 肝癌不同放射治疗模式应用及放疗的基本问题	148
第 1 节 肝癌不同放射治疗模式及应用	148
第 2 节 放射治疗的 5 个基本问题	154
第 12 章 原发性肝癌放射治疗病例分析	157
病例 1 局限于肝内的小肝癌术后残留接受立体定向放射治疗	157
病例 2 小肝细胞癌立体定向放射治疗	163
病例 3 肝左叶大肝癌与胃毗邻放疗	169
病例 4 肝右叶大肝癌介入结合放疗后二期切除	176
病例 5 肝门区大肝细胞癌伴梗阻性黄疸放疗	186
病例 6 肝右叶大肝癌介入 + 放疗后二期手术切除	196
病例 7 肝右叶肝细胞癌伴食管下段鳞癌同时放疗	204
病例 8 肝细胞癌伴门静脉右支癌栓放疗后肝移植	211
病例 9 肝细胞癌术后肝内复发治疗后出现下腔静脉癌栓多次放疗	222
病例 10 肝右叶肝细胞癌伴门静脉右支癌栓放疗	241

病例 11	肝左叶大肝细胞癌伴门静脉主干癌栓放疗	256
病例 12	肝右叶肝细胞癌伴下腔静脉癌栓放疗	263
病例 13	肝细胞癌门静脉癌栓术后肝门淋巴结转移放疗	272
病例 14	肝细胞癌肝移植术后胰周淋巴结转移放疗后上消化道出血	280
病例 15	肝细胞癌术后腹主动脉旁淋巴结转移放疗	289
病例 16	肝细胞癌肝移植术后,锁骨上淋巴结转移,双肺转移放疗及再程放疗	296
病例 17	肝细胞癌术后肝内复发伴骨转移的放疗	302
病例 18	肝细胞癌术后肝内复发、淋巴结转移同时伴骨转移	313
病例 19	肝细胞癌伴胰周淋巴结转移、左肾上腺转移放疗后,再程放疗肾上腺转移灶	321
病例 20	肝细胞癌术后肺单发转移立体定向放疗	331
病例 21	肝细胞癌术后双肺多发转移继发脑转移放疗	335
病例 22	肝细胞癌术后肺多发转移放疗	343
病例 23	肝细胞肝癌破裂后腹腔种植手术、放疗综合治疗	347
病例 24	肝细胞癌术后复发、瘤内消融后胸壁种植放疗	353
病例 25	全肝弥漫性肝细胞癌伴癌栓接受全肝放疗	358
病例 26	不可切除肝内胆管细胞癌放疗——CT-MRI 融合图像制订放疗计划	366
病例 27	不能手术切除肝内胆管细胞癌伴腹腔、锁骨上淋巴结转移放疗	372
病例 28	不能手术的肝内胆管细胞癌伴梗阻性黄疸放射治疗	383
病例 29	肝内胆管细胞癌伴同步淋巴结转移术后放疗	391
病例 30	肝内胆管细胞癌术后切缘复发伴淋巴结转移	397
病例 31	混合性肝细胞 - 胆管细胞癌术后转移复发放疗后,再复发立体定向放疗	407
后语	放射治疗在肝癌综合治疗中的实施策略——放疗指征以禁忌证为排除依据	425
附录 1	肝癌常见化验检查正常值范围	429
附录 2	肝癌放射治疗正常组织限量	431

肝癌放射治疗的基础

第 1 节 肝癌放疗的历史沿革

曾昭冲

1895 年伦琴发现 X 射线,2 年后就应用放射线治疗肿瘤。由于当时放射治疗设备简陋,人们只能应用一些低能的射线治疗浅表的肿瘤,如皮肤癌、血管瘤等,深部 X 线机就是当时较先进的治疗设备。到了 20 世纪 50 年代 ^{60}Co 钴放射治疗机的出现,头颈部恶性肿瘤放疗效果有了长足进展,得到充分肯定,但 ^{60}Co 钴放射治疗机和产生较低能量射线的直线加速器,对腹部较深在的肿瘤,治疗效果仍然不尽如人意。近 20 年,随着高能直线加速器的普及和影像医学的进步,人们对腹部肿瘤进行放射治疗随之进步,加上放射生物学的进步和提倡循证医学,人们已经改变既往的观念,否定了腹部肿瘤不能放疗的看法,原发性肝癌就是其中最具典型的例子。

究竟原发性肝癌对射线是否敏感,这个问题已经得到解决,原发性肝癌对射线敏感,其 α/β 比值大于 11Gy ^[1,2],属于放射敏感肿瘤,相当于低分化鳞形细胞癌,大部分鼻咽癌属于这一病理类型。既然鼻咽癌放射治疗效果颇佳,首选外放射治疗,我们就没有理由说原发性肝癌不能放射治疗,关键在如何选择患者和如何设计综合治疗方案。

由于错误的认识,原发性肝癌放射治疗曾一度被冷落。20 世纪 50~60 年代,人们应用全腹腔放射治疗腹腔淋巴瘤和卵巢癌,出现严重的放射性肝损伤,表现为腹水、黄疸、碱性磷酸酶和转氨酶升高,类似肝炎的表现,因此称为放射性肝炎。由此得出

全肝的放射耐受剂量为 30Gy ,这剂量不足控制实体瘤,肝脏被认为是放射治疗“禁区” ^[3,4]。70~80 年代有人想闯“禁区”,采用全肝移动条技术,并把放射治疗剂量控制在相当于 30Gy 的常规分割量,这种治疗方法的确能使一部分原发性肝癌患者的黄疸减轻、症状缓解、肿块缩小、生存期似乎延长 ^[5]。尽管后来有许多的学者从放射生物学角度否定全肝移动条技术,但在当时的历史条件下,移动条技术的确起了一些作用 ^[6]。80~90 年代,CT 的普及,人们对肝癌的放射治疗不再盲目使用全肝放射,而是依从 CT 片上显示的肿瘤位置,有的放矢,原发性肝癌的局部放射治疗也就应运而生 ^[7]。肝肿瘤的局部放射治疗,可以减少放射性肝损伤和提高肝肿瘤放射治疗剂量,从而提高放射治疗效果。90 年代电子计算机处理图像技术突飞猛进,这些技术在经济浪潮中迅速渗透到放射治疗领域,三维立体定向放射治疗系统得到发展,运用这一系统确定多角度的放射治疗野,能更准确避开正常肝组织、胃肠道等组织或器官,治疗效果又提高。

二维的放射治疗已成为历史,三维适形放疗已经普及。由于肝脏的呼吸运动,C 形臂加速器调强放射治疗应用于肝癌仍存在诸多不确定性。肝癌的立体定向放射治疗(SBRT)已有不少报道,前提是肿瘤小、单发病灶、足够的正常肝。螺旋断层放射治疗(tomotherapy)的优点是适用于多靶区,结合使用四维 CT 可以取得类似调强的效果。

三维适形放射治疗中晚期肝癌,其放射治疗剂量很难超过常规分割剂量 66Gy ,由于正常肝对射线的耐受量低,肝内肿瘤大或者肝功能差者,放疗剂量

只能控制在 40Gy 左右,因此,三维适形放射治疗对中晚期肝癌患者,只能达到姑息效果。目前报道接受立体定向放射治疗的肝细胞癌患者,其生存情况不及接受射频、手术治疗者。

螺旋断层放疗最大的优点是可同时照射多靶区,相比常规放疗和常规调强,可以实现适形度高得多的剂量分布,治疗范围大。由于不能手术的肝细胞癌患者绝大部分为多发,螺旋断层放疗最适合多发病灶的肝细胞癌患者,同时针对转移灶和肝内原发灶放疗,提高放疗剂量,患者无明显的毒副作用,从而达到根治性放疗目的。螺旋断层放疗可以使一部分肝癌患者从姑息放疗走向根治性放疗。

肝癌放射治疗除了放射治疗设备、影像学的进步,使患者受益,综合治疗也推动肝癌治疗效果提高。放射治疗与外科手术、放射治疗与肝动脉栓塞化疗结合等,成为治疗原发性肝癌肝内或肝外病灶不可或缺的一部分。肝动脉栓塞化疗使肿瘤动脉血供缺失,导致依靠动脉血供的肿瘤缺血坏死,减少患者肿瘤负荷,从而减少放射治疗所需的剂量,提高放射治疗肿瘤的控制率;放射治疗使肿瘤缩小,变不能切除肝癌成为可切除,从而使不能根治变为可根治。另外,肝动脉栓塞化疗或肝肿瘤手术切除,大部分肝癌患者肝内肿瘤得到控制,生存期延长,患者的远处转移和复发随时间的延长而增加,从次要矛盾转化为主要矛盾,放射治疗对肝癌的转移和复发也起了很重要的作用。

肝癌放射治疗得到重新肯定仅在最近 10 年,尚缺少高级别循证医学证据,将来需要进行随机、前瞻、多中心的临床研究。然而,中晚期原发肝癌的其他治疗手段,也未能提供高级别循证依据。也正是放疗缺少高级别循证医学证据,在本书的最后一章,我们运用病例分析的方法,讨论、评论不同病期原发性肝癌典型案例,让读者体会到肝癌放疗的临床与实践。

第 2 节 原发性肝癌放疗设备与流程

曾昭冲

一、放射治疗的种类

用于肝癌放射治疗的射线种类有 γ 射线、X 射线、电子线、 β 射线、质子、重粒子。 γ 射线和 X 射线

不带任何电子或粒子,其性质和光线相似,我们亦称为光子;电子线和 β 射线都带有一个电荷,它们的区别在于电子线是带有负电荷的电子,经加速器电场加速,产生的高速电子束, β 射线是放射性核素衰变产生的电子,其射程短,用于内放疗;质子和重粒子都属于带电粒子,经过加速器加速成为束流。由此可见,从放疗技术而言,肝癌的放射治疗大致分为内放疗和外放疗;从射线的性质而言,肝癌的放疗又分为光子和粒子放疗。

内放疗即用放射性核素,经过血管注入,核素随血流进入肿瘤内,或经过插植到肿瘤内或肿瘤所处的腔道内。外放射治疗是放疗设备产生的射线,经体外穿入肿瘤内。下面简单介绍产生各种射线的放疗设备。

(一) γ 射线

钴 -60 衰变发射的 γ 射线用于外放射治疗,普通的钴机已经逐步被淘汰,由钴 -60 演变而来的 γ 刀可用以治疗多种恶性肿瘤。它采用伽马射线几何聚焦方式,通过精确的立体定向,将经过规划的一定剂量的伽马射线集中射于体内的预选靶点,一次性、致死性地摧毁点内的组织。 γ 刀适应于颅内小的肿瘤, γ 刀用于肝脏肿瘤,必须克服肝脏的呼吸运动,仅适合小肝癌的放疗。

(二) X 线外放疗

目前最常用的外放射治疗就是直线加速器产生的高能 X 射线,由加速器衍生的三维适形放疗、调强放射治疗、图像引导下的放射治疗、立体定向放射治疗等技术层出不穷。我国已经普及三维适形放疗,其对原发性肝癌的放疗效果优于既往的二维放疗。肝内的肿瘤随呼吸运动,开展调强放疗存在许多不确定因素,下列新放疗设备可以克服放疗中肝肿瘤活动带来的影响。

1. 射波刀(cyberknife) 射波刀的构造及原理是自动化机器人追踪,180°非共面旋转;临床应用具备刀的治疗方式;适应证是肿瘤越小,剂量分布越好,一般不大于 5cm 直径的肿瘤较好。用射波刀治疗肝内肿瘤的最大特点是具有实时追踪肿瘤的能力。对小的(<5cm 直径)肝内肿瘤可以进行低分割(1~3 次)放疗,缩短治疗时间,方便外地患者。

2. 螺旋断层放疗系统(tomotherapy) 螺旋断层放疗是一台低能 6MV 医用直线加速器的主要部件安装在螺旋 CT 机架上,利用螺旋 CT 成像的逆原理进行放射治疗,原则上可以在人体内实现各种要求的剂量分布。其最大的优点是可同时照射多靶区,

相比常规放疗和常规调强,可以实现适形度高得多的剂量分布,可比拟质子治疗效果。治疗范围大,甚至可以实现全身调强治疗(范围长达160cm,为其独有技术)。由于不能手术的肝细胞癌患者绝大部分为多发,螺旋断层放疗最适合多发病灶的肝细胞癌患者。又由于其放疗过程,放射野不断前进,只要配上四维CT,就可以克服肝肿瘤因呼吸运动带来的影响。

3. 四维放疗 为了追踪肿瘤受呼吸运动的影响,用四维技术即在普通放疗设备的三维适形放疗的基础上增加了时间这一概念,形成了放射治疗的时空观。目前主要有两种技术解决呼吸的影响,一是呼吸控制技术,即令患者屏气时进行放疗,另一是进行肿瘤运动的追踪。四维放疗技术需要四维的大孔径CT采集图像进行处理(表1-1)。

(三) 电子束

加速器的电场将电子加速到需要的能量,并引导出来照射到指定的靶区。由于电子束带有电荷,质量小,一旦进入体部,就被中和,一般加速器产生的电子束,最大体内射程不超过5cm,因此,电子束仅针对浅表肿瘤,如肝癌的皮下转移。

(四) β 射线

放射性核素衰变过程中发出带有负电荷的电子,带电粒子通过物质时,在径迹上将产生很多离子对,并消耗自己的能量,因此,其贯穿能力只有几毫米,我们又称这种放疗为短距离放疗(brachytherapy)。目前用于肝癌的短距离内放疗的放射性核素有 ^{32}P 玻璃微球或 ^{90}Y 玻璃微球、 ^{131}I 单克隆抗体、 ^{125}I 粒子植入。这些放射性物质所产生的 β 射线能量不同,半衰期不一样,我们将在粒子内放疗(第六章)详细介绍。

(五) 质子放疗

质子是带正电的基本粒子,为氢原子的原子核,可以经电场使之高速运动,达到极高的能量。使用质子加速器产生高能质子束,在精确控制下射入人体,将能量准确地释放到病变部位,达到治疗效果,质子束由于其特殊深度剂量分布的博拉格峰(Bragg peak),使肿瘤内剂量分布均一,肿瘤后方剂量几乎为零,肿瘤前方剂量低于光子;而且,博拉格峰的位置是能量依赖的,能够精确的调整到需要的位置。

(六) 重离子(heavy ion)

所谓重离子就是比电子重的粒子。重粒子(heavy particle)射线是碳、氮、硅、氩等离子超高速飞行而形成的射线。只有带电的离子在电场里才能被加速,产生高能射线,因此,重离子射线和质子射线都包含在重粒子射线的范畴中。目前文献报道重离子治疗肝癌都是指利用碳离子超高速射出而形成的重离子射线。质子治疗是利用氢的原子核(质子)超高速射出形成的射线治疗恶性肿瘤,其物理特性和放射生物特性和其他的重离子不同,因此,我们分开介绍。

目前,我们根据放射源在肿瘤的位置,分为外放疗和内放疗,也根据射线的物理性质分为光子(X射线、 γ 射线)和粒子(β 射线、质子、重离子)放疗。

二、肝癌放射治疗的工作流程

(一) 制订治疗方案

必须临床或病理诊断为原发性肝癌(肝细胞或肝内胆管细胞性),制订方案必须回答五个基本问题:①是否有放疗指征;②放疗的目的;③靶区的确定;④放疗的剂量;⑤采用什么样的放疗技术。必须

表 1-1 光子放疗不同设备的性能比较

	γ 刀	X 刀	射波刀	螺旋断层放射治疗
原理	201 个钴 60 放射源聚焦于一点	直线加速器 + 限光筒或薄片多叶光栅	电脑控制下的机械手	螺旋 CT 的逆原理,放射靶区分作为中心,螺旋式断层
射线性质	Γ 射线(相当 4MV X 线)	高能 X 线(6~16MV)	6MV X 线	6MV X 线
在线验证	无	无	有	有
呼吸运动追踪	无,通过扩大放射野	无,通过扩大放射野	红外线	无,通过螺旋断层克服
适应证	小于 5cm 直径的可见肿瘤	小于 5cm 直径的可见肿瘤	小于 5cm 直径的可见肿瘤	任何大小的肿瘤
预防放射	不宜	不宜	不宜	可以
每次治疗时间	20~30 分钟	20 分钟	40~50 分钟	10~20 分钟

和患者或家属沟通,放疗可能出现的毒副作用,如何预防不良反应的发生。

(二) 体位固定和模拟定位或 CT 扫描

由医生、物理师、技术员共同选择患者放疗的合适体位,用什么样的体模,是否腹部加压减轻呼吸运动幅度,是否用四维 CT 确定内靶区(ITV)。确定 CT 扫描的范围和每层的厚度,如果需要 CT 增强扫描,需要患者或家属签署知情同意书。

(三) 影像学资料初步处理和靶区确定

技术员通过内网把扫描的影像资料送达治疗计划系统,剂量师勾画正常组织,医生负责勾画可见肿瘤体积(GTV),并确定临床靶体积(CTV),如果采用四维 CT,还需要确定内靶区范围。有时候肝内病灶 CT 扫描显示不清,需要用 MRI 或肝外病灶需要 PET-CT 进行图像融合。根据放射野周围重要器官,医生确定靶区的处方剂量和危及器官的限制剂量,交由物理师设计治疗计划。

(四) 放疗计划设计和评价优化

物理师根据医生要求各条件,操作计划系统。如达不到条件,须和医生探讨,更改计划,或改用更高级的放疗技术,如三维适形改为调强,或用螺旋断层放疗等技术。反复优化治疗方案,使得靶区剂量达到要求,危及器官放疗剂量在可耐受范围内。

(五) 放疗验证

治疗计划系统完成的计划必须在放疗前,用加速器进行三个项目的验证。

1. 放疗中心的验证 在模拟机下找出对应的体表标志,作为放疗体位依据。

2. 射野验证 利用拍摄 X 线片,核对中心位置,每个照射野形状、入射角及射野大小是否正确,摆位误差不超过 2mm。

3. 剂量验证 用仿真的人体模型比较实体内所接受射线剂量与计划剂量是否一致。

(六) 放疗实施

医生、物理师共同将完成的治疗计划交由操作加速器的技术员,技术员根据放疗计划系统传输的各种参数,如放疗的剂量、机架的角度、多叶光栅的大小、楔形板的角度、源轴距等,进行校对,给患者正确的体位和固定,第一次拍摄射野验证片,准确后开始放疗,以后定期拍摄验证片。如果是图像引导下的放疗,则需在线纠正。

以上工作流程,从扫描采集图像到放疗实施,一般需要 2~3 天,必须让医生有足够的时间精打细算放疗计划,才能得到好的放疗效果。

第 3 节 肝脏的解剖和生理

王斌梁 曾昭冲

肝脏是人体内最大的实质性脏器,约占成人体重的 2% (1200~1500g)。

一、肝脏的解剖学

(一) 肝脏的位置

肝脏呈不规则的楔形,右侧钝厚而左侧扁窄。大部分位于季肋区和腹上区,小部分位于左季肋区,左外叶横过腹中线而达左上腹。其上界与膈肌穹隆一致,相当于第 10 胸椎上缘水平,由于受到呼吸运动的影响,有时可以相差一个椎体。下界右侧与右肋弓一致,中部超出剑突下约 3cm,左侧被肋弓掩盖,最下极相当于第 2 腰椎水平。肝上方为膈,膈上有右侧胸膜腔、右肺及心。肝右叶下面,前部与结肠右曲邻接,中部近肝门邻接十二指肠上曲,后部邻接右肾上腺和右肾。肝左叶下面与胃前壁相邻,后上方邻接食管腹部。

(二) 肝脏的分叶

肝按外形可分为左叶、右叶、方叶和尾状叶,这种分叶法,基本上可以满足肝脏放疗对肿瘤位置的描述,但不能满足外科手术的要求。目前肝脏外科学分叶常用的有法国学者 Couinaud 提出的八段(最近又分为九段)肝分叶法和美国的肝脏分叶法。两者均以肝静脉的肝内走行方向作为分界平面。肝中静脉走行的方向为胆囊窝与肝上下腔静脉的左侧缘的连线。在美国的分叶方法中,以肝中静脉为界把肝脏分为左右半肝。右半肝又以肝右静脉为界分为右前叶和右后叶;左半叶以肝左静脉(镰状韧带作为标志)分为左内叶和左外叶。Couinaud 的肝段分别是在上述肝分叶的基础上,又以肝裂(即肝内含门脉三联的平面)把左外叶分为Ⅱ段、Ⅲ段;右前叶和右后叶分别包括Ⅴ段、Ⅷ段和Ⅵ段、Ⅶ段;左内叶为Ⅳ段;尾状叶为Ⅰ段共计八段(图 1-1)。肝外科依据这种分叶与分段的方式,施行半肝、肝叶或肝段切除术。

(三) 胆管系统

肝内胆管起自毛细胆管,继而汇集成小叶间胆管,肝段、肝叶胆管及肝内部分的左右肝管。肝内胆管和肝内肝动脉、门静脉及其各级分支的分布和行走大体一致,三者同为一结缔组织鞘(Glisson 鞘)所包裹。左、右肝管为一级支,左内叶、左外叶、右

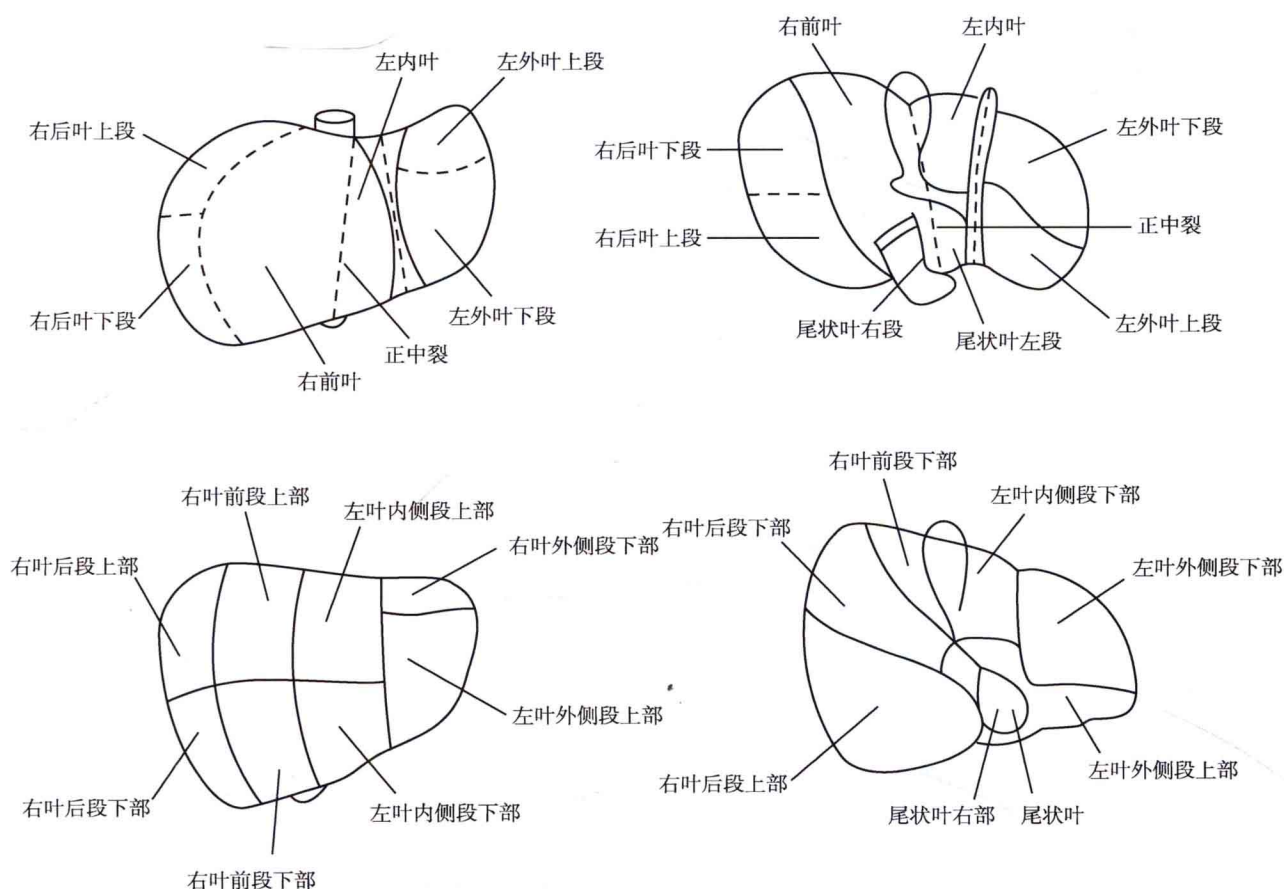


图 1-1 肝脏的分叶和分段

前叶、右后叶胆管为二级支,各肝段胆管为三级支。左、右肝管出肝后,在肝门部汇合形成肝总管。肝总管长约 3cm,下行于肝十二指肠韧带内,并在韧带内与胆囊管以锐角结合成胆总管。胆总管在肝十二指肠韧带内下行于肝固有动脉的右侧、肝门静脉的前方,向下经十二指肠上部的后方,降至胰头后方,再转向十二指肠降部中份,在此处的十二指肠后内侧壁与胰管汇合,形成一略膨大的共同管道称肝胰壶腹,开口于十二指肠大乳头,少数情况,胆总管未与胰管汇合而单独开口于十二指肠腔。胆管癌则通常分为肝内胆管癌和肝外胆管癌,两者以二级胆管为界,二级胆管以上发生的胆管癌即为肝内胆管癌,二级胆管及二级胆管以下发生的胆管癌即为肝外胆管癌。肝外胆管癌又可分为肝门胆管癌和远端肝外胆管癌,发生在胆囊管及以下胆管的为远端肝外胆管癌,发生在胆囊管以上,即肝总管,左右肝管的胆管癌即为肝门胆管癌。区分不同部位的胆管癌,对其预后和选择治疗方法有参考价值。原发性肝癌患者常出现肝门区淋巴结转移,从胆总管至壶腹部之间的胆道均容易受肿大淋巴结的压迫,出现梗阻性黄疸(图 1-2)。

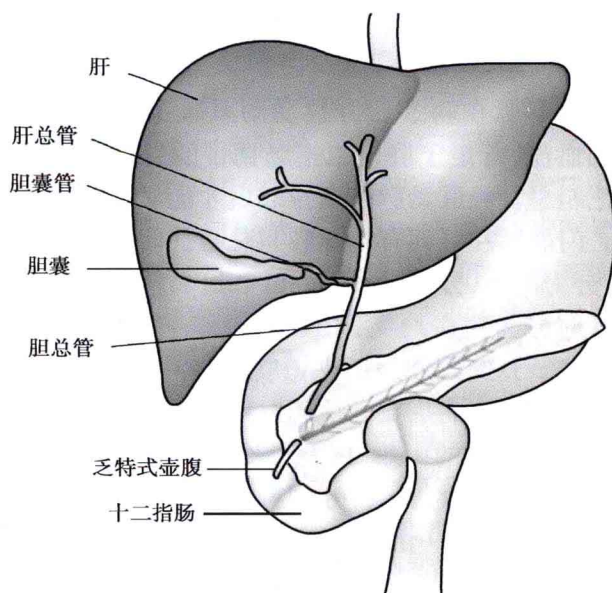


图 1-2 胆管系统示意图

(四) 肝脏的血液循环

肝血供丰富,占成人心搏出量的 30%~40%。肝脏的血流包括入肝和出肝两套血流系统(图 1-3)。

1. 入肝血流 肝脏有双重血供,分别来自肝动脉和门静脉系统。因此即使肝动脉被栓塞,肝脏也

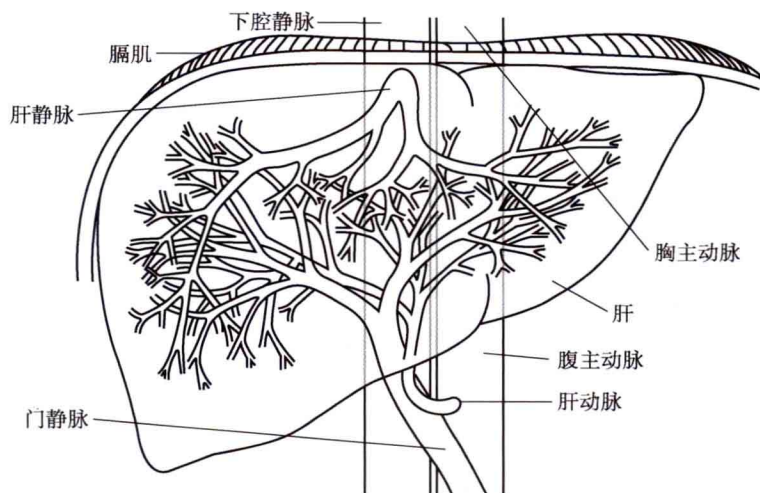


图 1-3 肝脏的血液循环

不会缺血坏死。肝动脉占入肝血流的 25%, 门脉占 75%, 但因肝动脉为富氧血, 故实际上两者对肝脏的供氧各占 50%。

肝脏的动脉血供来自腹腔干(在第十二胸椎和第一腰椎水平)分出的肝总动脉, 肝总动脉向右行至十二指肠上部的上缘进入肝十二指肠韧带, 分为肝固有动脉和胃十二指肠动脉。肝固有动脉直接供应肝脏, 在入肝之前即分出左支(肝左动脉)和右支(肝右动脉), 分别至左、右半肝。对肝癌进行介入栓塞, 就是通过肝固有动脉, 寻找供应肿瘤的动脉, 进行化疗结合栓塞。

门静脉在胰颈后方接受肠系膜上静脉和脾静脉的血流, 行走于肝十二指肠韧带的后方。手术中常把胆总管和肝动脉游离拉起后才能显露门静脉全程。门静脉在肝固有动脉和胆总管的后方上行至肝门, 分为两支, 分别进入肝左叶和肝右叶。多数门脉入肝时分为左右两支, (其中门脉左支肝外的行程较右侧长), 少数分为三支(其中门静脉右支较早的发出右前支和右后支), 后者为右半肝活体肝脏移植带来了技术上的困难。门静脉在肝内反复分支, 我们根据其分支的次数, 分别称为一级分支、二级分支、三级分支等。由于门静脉细, 分叉多, 故其癌栓导致血流改变, 容易产生血栓混合, 且其属支较多(有脾静脉、肠系膜上静脉、肠系膜下静脉、胃左静脉、胃右静脉、胆囊静脉、附脐静脉等), 癌栓也可逆行延伸至这些属支。

大多数肝肿瘤接受双重血供, 肿瘤的中央区来自肝动脉, 周边区来自门静脉血供, 这是肝细胞癌接受介入结合外放疗的解剖学基础。位于第一肝门(肝脏面的横沟称第一肝门, 有左、右肝管、肝门静

脉左右支和肝固有动脉左右支、淋巴管及神经等出入。这些出入第一肝门的结构总称为肝蒂, 走行于肝十二指肠韧带内)的肿瘤或转移淋巴结常会先压迫胆管导致黄疸, 因此肝门区肿瘤确定诊断时常较周围型肝癌的体积小。

2. 出肝血流 指的是肝静脉系统。肝动脉、门静脉血流进入肝血窦, 经物质交换和代谢后逐渐汇成肝静脉血。三支主肝静脉(肝右、肝中和肝左静脉)汇入下腔静脉形成第二肝门(位于膈面腔静脉沟上部, 被冠状韧带上层遮盖)。80% 的肝左和肝中静脉在肝实质内合成共干后再汇入下腔静脉。除三支主肝静脉外, 肝右后下静脉和尾状叶静脉出肝处称第三肝门。第三肝门位于腔静脉沟下部, 其实就是第八肝段部位。右半肝切除和背驮式肝脏移植时, 常需要解剖第三肝门。

第二和第三肝门主要为外科医生所用, 因这两处有重要的大血管, 手术需要特别小心。放疗科医生要了解靠近第二或第三肝门部位的肿瘤易发生下腔静脉受浸润或癌栓。如癌栓脱落, 直接进入心脏, 并到达肺或脑, 可出现致命性的肺梗死或脑梗死。

(五) 淋巴系统

肝的淋巴分浅、深两组。浅组位于肝实质表面的浆膜下, 形成淋巴管网, 可分为膈面与脏面两部分。肝膈面的淋巴管分为左、右、后三组。后组的淋巴管经膈的静脉孔进入胸腔, 注入膈上淋巴结及纵隔后淋巴结。左组淋巴管注入胃右淋巴结。右组淋巴管注入主动脉前淋巴结。肝脏面的淋巴管多走向肝门注入肝淋巴结, 仅右半肝的后部及尾状叶的淋巴管与下腔静脉并行, 经膈注入纵隔后淋巴结。深