

重离子($^{12}\text{C}^{6+}$)束治疗肝脏恶性肿瘤的初步临床结果

刘锐锋¹ 张秋宁¹ 高力英¹ 张红² 魏世鸿¹ 冉俊涛¹ 王小虎¹

¹ (甘肃省肿瘤医院放疗科 兰州 730050)

² (中国科学院近代物理研究所 兰州 730000)

摘要 通过对重离子治疗 7 例肝脏恶性肿瘤的初步临床结果总结, 结合既往相关文献结果, 评价肝脏恶性肿瘤行重离子治疗的有效性和安全性, 为今后开展重离子治疗肝癌及肝转移癌提供一定的依据。纳入 7 例不能手术切除的肝脏恶性肿瘤患者, 包括原发性肝癌 3 例和肝转移癌 4 例, 进行定位, CT 图像采集后, 行靶区勾画和计划设计, 计划完成并验证合格后于碳离子($400\text{ MeV}\cdot\text{u}^{-1}\text{ }^{12}\text{C}^{6+}$)深部治疗终端实施治疗。治疗结束后随访期为 3-16 个月, 随访率 100%。治疗后 3 月评价近期疗效, 客观缓解率 (CR+PR) 为 57.1%, 疾病控制率 (CR+PR+SD) 为 100%。7 例患者中除 1 例因特发性血小板较少而死亡外, 尚无因肝脏疾病进展而死亡患者。患者总生存时间正在随访中。毒副反应方面, 均无肝功能异常和放射性肝炎发生, 仅有轻微胃肠道症状, 无骨髓抑制发生。碳离子治疗肝脏恶性肿瘤近期疗效显著, 安全性高, 无明显毒副作用, 可以作为无手术指征或不能耐受手术的肝脏原发及继发恶性肿瘤有效的局部治疗手段, 但鉴于目前病例数少, 随访时间短, 其长期疗效尚需病例数的积累和长期的随访来进一步明确。

关键词 放射治疗, 重离子, 肝脏恶性肿瘤

中图分类号 R735.7, TL99

肝细胞肝癌(HCC)是最常见的恶性肿瘤之一, 每年导致 662 000 名患者死亡, 其中一半左右的病人来自于中国^[1]。HCC 是中国预后较差的肿瘤之一, 约 90%的患者有慢性乙型肝炎病史。由于肝脏的血运特点, 其更是消化道肿瘤及其他实体瘤的常见转移部位, 如胃癌、结直肠癌、肺癌、鼻咽癌等^[2]。由于仅约 10%-20%的 HCC 可以获得外科完整切除, 因此总体预后不佳, 其 5 年生存率约为 15%^[3]。结直肠癌肝转移中也仅有 20%-32%的单发病灶可行手术切除^[4]。姑息性化疗, 特别是肝动脉介入化疗往往成为肝脏恶性肿瘤的主要治疗手段, 但其预后均不佳。

肝脏一度被认为是放射抗拒组织, 但现代基础与临床研究认为肝癌细胞是早反应组织, 其 $\alpha/\beta > 10\text{Gy}$, 为放疗敏感组织, 类似于低分化鳞癌^[5]。肝癌的放射治疗已经有 50 年历史, 治疗技术经历了全肝放射、局部放射、全肝移动条放射、手术定位局部放射、局部超分割放射和立体定向放射治疗的

衍变。随着精确放疗技术的发展, 越来越多的肝癌患者通过放射治疗而获益。

碳离子为一种高 LET 射线, 由于其具有 Bragg 峰的物理特点, 使其与光子相比, 能提供更佳的剂量学分布, 由于其质量比质子重, 相对生物效应 (Relative biological effectiveness, RBE) 更高, 肿瘤控制率更好, 周边正常组织的碳离子受照范围小, 因而放射并发症的发生减少, 程度减轻^[6]。基于以上理论, 日本国立放射医学研究所(NIRS)和德国海德堡离子治疗中心(HIT)在世界上率先开展了重离子治疗恶性肿瘤的相关临床研究, 结果表明, 碳离子放疗对各种肿瘤, 治疗总时间均可 (比光子治疗) 显著缩短, 毒性也都在可接受的范围。其中, NIRS 的一项 69 例肝癌患者的碳离子治疗研究结果表明, 肿瘤在接受 52.8 GyE/4 次治疗后, 肝功能受到较小影响, 5 年局部控制率和总生存率分别为 81%和 33%^[7]。中国兰州近代物理研究所(IMP), 从 2006 年开始进行重离子治疗恶性肿瘤临床试验, 目前其

基金资助: 甘肃省科技厅科技创新团队(09877CA009)资助

第一作者: 刘锐锋, 男, 1983 年 3 月出生, 2010 年于兰州大学获硕士学位, 目前主要从事胸部肿瘤的放射治疗及重离子治疗临床研究, 主治医师

通讯作者: 王小虎, 主任医师, 教授, 博士生导师, E-mail: xhwanggs@yahoo.com.cn

收稿日期: 初稿 2013-10-14, 修回 2013-11-23

能量已经可以达到 $400 \text{ MeV}\cdot\text{u}^{-1}$, 在成功、安全地施治 72 例表浅肿瘤之后, 自 2009 年 9 月开始进行了深部肿瘤治疗的临床研究, 目前共开展 9 批次临床试验, 纳入 136 例患者, 其中肝脏恶性肿瘤 7 例, 原发性肝癌(Primary hepatic cacinoma, PHC)3 例, 肝脏转移癌 4 例, 该项技术弥补了我国重离子治疗肝脏恶性肿瘤空白。

1 病例资料和方法

1.1 病例资料

入组自 2011 年 7 月至 2013 年 6 月我科收治的不能手术切除的肝脏恶性肿瘤患者 7 例, 包括原发性肝癌 3 例, 肝脏转移癌 4 例, 男性 5 例, 女性 2 例。平均年龄 57 岁(27-74 岁); 卡氏评分(KPS) ≥ 70 ;

所有患者均无黄疸、腹水及其他重要脏器转移, 血清天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)均 $< 100 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ 。患者经病理活检证实为 PHC 者 1 例, 根据 AFP 值进行诊断为 PHC 者的 2 例。6 例患者肝脏病变为单发病灶, 1 例为多发(2 个)病灶。肿瘤直径为 4.2-8.8 cm (平均直径 6.3 cm), 其中 $> 5 \text{ cm}$ 者 4 例, $< 5 \text{ cm}$ 者 3 例。2 例 PHC 伴血清甲胎蛋白(AFP)水平升高, 均不伴有门静脉癌栓。3 例 PHC 均合并慢性乙型病毒性肝炎。按照 Child-pugh 肝功能分级标准, A 级 6 例, B 级 1 例。按照肝癌 UICC 分期标准, II 期 1 例, III 期 1 例, IV 期 1 例。4 例肝转移癌患者均为 IV 期, 病理类型包括低分化腺癌 2 例, 鳞癌 2 例。既往行 TACE 治疗者 3 例, 1 次以上者 3 例(见表 1)。

表 1 纳入患者一般特征
Table 1 Characteristics of included patients

编号 No.	性别 Gender	年龄/岁 Age	诊断 Diagnose	UICC 分期 UICC Stage	Child-pugh 肝功能分级 Liver function grade	AFP $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	既往行 TACE Prior TACE treatment	入组时间 Enrollment date	随访时间 /月 Follow-up time
1	女 Female	65	1.原发性肝癌 2.慢性乙型病毒性肝炎 1. PHC 2. Chronic hepatitis B	cT2N0M0 Stage II	A 级 Grade A	3.65	2	2011.10.30	14
2	男 Male	67	1.原发性肝癌 2.慢性乙型病毒性肝炎 3.肝硬化 1. PHC 2. Chronic hepatitis B 3. Cirrhosis	cT3N0M0 I Stage IIIA	A 级 Grade A	69.5	2	2012.3.29	16
3	男 Male	47	1.原发性肝癌 2.慢性乙型病毒性肝炎 3.肝硬化 1. PHC 2. Chronic hepatitis B 3. Cirrhosis	cT3N1M1 Stage IVB Grade B	40.92	0	0	2012.12.31	8
4	女 Female	57	直肠癌术后肝转移 hepatic metastasis of rectum cancer	pT3N1M1 Stage IV	A 级 Grade A	0	2	2012.12.31	8
5	男 Male	27	胸腺癌术后肝转移 hepatic metastasis of thymic cancer	Stage IVB	A 级 Grade A	0	0	2013.6.27	1
6	男 Male	62	食管癌术后肝转 hepatic metastasis of esophageal cancer	pT3N2M1 Stage IV	A 级 Grade A	0	0	2013.6.27	1
7	男 Male	74	胃癌术后肝转移 hepatic metastasis of stomach cancer	pT4bN3aM1 Stage IV	A 级 Grade A	0	0	20130627	1

续表

表 1 纳入患者一般特征
Table 1 Characteristics of included patients

编号 No.	病灶 部位 Lesion position	病理 类型 Pathology	门脉癌栓 Portal vein cancer embolus	病灶 数目 Lesions	肿瘤最大 直径/cm Tumor Max. diameter	PTV 体 积/ cm^3 PTV volume	治疗 体位 Position	治疗 野数 Fields	治疗剂量 及次数 Total dose and fractions
1	右前叶 Right anterior lobe	肝细胞癌 HCC	无 No	2	4.2	$4.0 \times 2.0 \times 2.2 \times 2.2 \times 1.5 \times 2.0$	左侧卧位 Left lateral	2	56 GyE/12F /12 d
2	右后叶 Right posterior lobe	肝细胞癌 HCC	无 No	1	7.9	$7.9 \times 6.6 \times 12$	仰卧位 Supine	4	60 GyE/12F /12 d
3	右叶 Right lobe	肝细胞癌 HCC	无 No	1	8.8	$8.8 \times 6.8 \times 7.5$	仰卧位 Supine	4	60 GyE/12F /12 d
4	右后叶 Right posterior lobe	低分化腺癌 Adenocarcin oma	无 No	1	4.6	$4.6 \times 3.7 \times 4.3$	右侧卧位 Right lateral	1	60 GyE/12F /12 d
5	左叶 Left lobe	鳞癌 Squamous cell carcinoma	无 No	1	7.7	$7.7 \times 5.7 \times 7.5$	左侧卧位 Left lateral	4	60 GyE/12F /12 d
6	右叶 Righ lobe	鳞癌 Squamous cell carcinoma	无 No	1	4.7	$4.7 \times 4.0 \times 3.5$	仰卧位 Supine	1	60 GyE/12F /12 d
7	右叶 Righ lobe	低分化腺癌 Adenocarcin oma	无 No	1	6.3	$6.3 \times 4.9 \times 6.0$	仰卧位 Supine	2	60 GyE/12F /12 d

1.2 $^{12}\text{C}^{6+}$ 重离子束治疗方法

1.2.1 定位

患者于 CT 模拟机上定位, 由于目前兰州近物所重离子加速器只能出水平射线, 定位前根据影像资料所示病灶部位分别取仰卧位或侧卧位, 病灶肝右叶者一般取仰卧位, 位于左叶及方叶者取侧卧位, 摆好体位后双手交叉上举置于前额部抓握固定杆, 采用负压真空垫联合体模固定; 在患者体表与体模、体模与治疗床处标记相对位置, 以减少摆位误差。患者取治疗时体位, 用铅点标记三维空间定位十字点, 用东芝 CT 模拟机扫描。扫描方式为静脉增强螺旋扫描; 层厚: 5 mm; 扫描范围: 膈上至 L4 水平; 数据传输: 网络连接。

1.2.2 计划设计

采用 Eclipse 治疗计划系统或 Oncentra 治疗计划系统进行靶区勾画和计划设计, 具体步骤: (1)勾画大体肿瘤体积(Gross tumor volume, GTV), 仅包括原发病灶, 为 CT 增强病灶, 不考虑亚临床病灶, 不设 CTV, 计划靶体积(Planning target volume, PTV) 在 GTV 的基础上向上下、左右外扩 1.0–1.5 cm; PTV 中位体积为 712.6 cm^3 ($98.9\text{--}998.6 \text{ cm}^3$)。 (2)计划设计: 由于目前兰州近物所重离子线束的最大射野为 $5 \text{ cm} \times 5 \text{ cm}$, 根据病灶大小进行分野。病灶最大径 $<5 \text{ cm}$ 者设一野照射; 病灶长径 $>5 \text{ cm}$, 短径 $<5 \text{ cm}$ 者设 2 野照射; 病灶长径 $>5 \text{ cm}$, 短径 $>5 \text{ cm}$ 者设 4 野照射, 各野间共线。各野几何中心为射野中心。按照肿瘤中心距离体表最短距离设计照射野和入射

方向,并避开脊髓、胃肠道等空腔脏器,分别测量 PTV 距离体表的最短距离和最大距离,用以计算肿瘤深度。(3)通过计划系统打印纸质版 PTV 轮廓投影,按照轮廓投影在热丝切割机上制作射野形状模块,对每个模块进行标记。(4)将射野模块传入兰州近物所重离子治疗专用多叶光栅控制系统,进行射野数据处理和重建。

1.2.3 计划验证

计划完成后,于模拟 CT 机上对每位患者及每个照射野进行位置验证和标记治疗十字。首先按照治疗体位进行摆位,保证定位十字与激光灯十字相吻合,误差小于 1 mm,然后按照计划系统标示的治疗中心距定位中心的相对空间位置数据,将患者移位至每个射野中心,用铅点进行标记,行该层面 CT 扫描,采集治疗中心图像,与计划中心图像进行配准,当治疗中心与计划中心相符时,在患者体表用皮肤墨水进行标记。

1.2.4 治疗实施

所有患者治疗均于兰州近代物理研究所重离子研究装置(Heavy ion research facility in lanzhou, HIRFL)产生的碳离子($400 \text{ MeV}\cdot\text{u}^{-1} \text{ }^{12}\text{C}^{6+}$)深部治疗终端实施,并由医生、物理师和技师共同完成患者摆位、治疗。总照射野数为 18,平均为 2.57。第一例入组患者的剂量分割模式为 $56 \text{ GyE} / 12 \text{ F} / 12 \text{ d}$,其余 6 例患者治疗剂量和分割模式均为 $60 \text{ GyE} / 12 \text{ F} / 12 \text{ d}$ 。治疗中给予保护肝脏的药物。

1.3 疗效评估及副反应观察

按 RECIST 实体瘤疗效评价标准评定近期疗效,完全缓解(CR):所有靶病灶消失,无新病灶出现,且肿瘤标志物正常,至少维持 4 周;部分缓解(PR):靶病灶最大径之和减少 $\geq 30\%$,至少维持 4 周;疾病稳定(SD):靶病灶最大径之和缩小未达 PR,或增大未达 PD;疾病进展(PD):靶病灶最大径之和至少增加 $\geq 20\%$,及其绝对值增加至少 5 mm,出现新病变也视为 PD^[8]。不良反应主要按照 CTCAE 3.0 版不良反应评判标准^[9],重点观察血液学毒性、肝功能损害、胃肠道反应及皮肤反应,并评价 1、2、3 年生存率。所有患者治疗结束后 1 月评价即刻疗效,3 月评价近期疗效,2 年内每 3 月 1 次,2 年后每半年一次随访,随访内容包括腹部超声、上腹增

强 CT、血常规、肝肾功能和肿瘤标志物检查。

1.4 统计方法

拟采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析,鉴于目前纳入病例数量少,尚无法进行统计学分析,仅予以个体疗效报道。

2 结果

2.1 随访

随访至 2013 年 9 月,随访期为 3-16 月,无失访病例,随访率为 100%。

2.2 近期疗效

治疗后 1 月评价即刻疗效,其中完全缓解(CR)0 例,部分缓解(PR)2 例,稳定(SD)5 例,进展(PD)0 例,客观缓解率(CR+PR)为 28.5%,疾病控制率(CR+PR+SD)为 100%。3 月评价近期疗效,其中 CR 0 例,PR 4 例,稳定(SD)3 例,进展(PD)0 例,客观缓解率(CR+PR)为 57.1%,疾病控制率(CR+PR+SD)为 100% (见表 2)。图 1 所示为一例 PHC 患者治疗前及治疗后 1 月 CT 影像,疗效评价为 PR,AFP 由治疗前 $43.2 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 降至 $4.2 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,患者肝功能指标及血常规治疗前后均无明显变化。

2.3 生存情况

7 例患者中,1 例 PHC 在重离子治疗后 14 月肝脏病变疗效评价为 PR,但因出现特发性血小板减少症并发颅内出血而死亡,其余 6 例患者目前尚无因疾病进展而死亡,患者总生存时间正在随访中。

2.4 毒副反应

按照 CTCAE v3.0 不良事件评价标准,患者于治疗期间及治疗后 1 月评价急性毒副反应,均无肝功能异常,无放射性肝炎发生;治疗中患者均未出现肝区疼痛及腹胀等不适;7 例患者均有不同程度的恶心、呕吐、乏力、食欲下降等胃肠道症状,除 1 例为 2 级外,其余均为 1 级反应;血液学毒性方面无骨髓抑制发生。皮肤反应方面,出现 2 级以上皮肤反应者 5 人,发生率为 71.4%,其中 1 人出现 3 度皮肤反应,经积极换药处理后完全愈合。

表 2 3 月近期疗效及毒副反应评价
Table 2 Evaluation of efficacy and toxicity after 3-month treatment

编号 No.	CR	PR	SD	PD	生存 时间/月 Overall survival time	死亡 原因 Cause of death	毒副反应 Toxic and side effect			
							肝功能损伤 (分级) Liver function damage (grade)	胃肠反应 (分级) Gastrointes- tinal reaction (grade)	血液学毒性 (分级) Hematologic toxicities (grade)	皮肤反应 (分级) Skin tox- icities (grade)
1	-	-	SD	-	14	*	0	1	0	1
2	-	PR	-	-	存活 Survival	-	0	1	1	2
3	-	-	SD	-	存活 Survival	-	0	1	1	2
4	-	PR	-	-	存活 Survival	-	0	1	0	2
5	-	PR	-	-	存活 Survival	-	0	2	2	3
6	-	PR	-	-	存活 Survival	-	0	1	0	2
7	-	-	SD	-	存活 Survival	-	0	1	0	1

注：*特发性血小板减少。Note: Idiopathic thrombocytopenia.

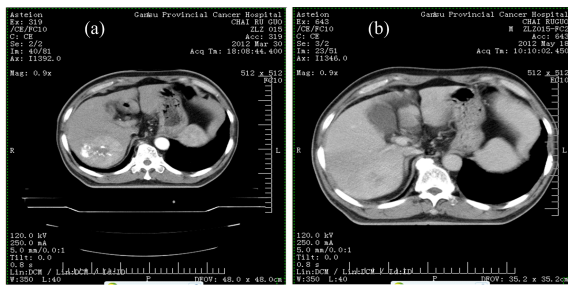


图 1 重离子 ($^{12}\text{C}^{6+}$) 治疗 1 例原发性肝癌治疗前(a)和
治疗后 1 月(b)CT 影像

Fig.1 Comparison between CT images scanned before (a) and
after one month (b) treatment using heavy ion ($^{12}\text{C}^{6+}$) for PHC

3 讨论

从临床治疗角度看，一种理想的射线在于其对肿瘤细胞比较高的杀伤力，同时能更好地保护正常组织。与光子和快中子剂量随深度呈指数吸收的特性不同，粒子束的能量沉积随穿透深度而增加，在射程的末端，出现一个 Bragg 峰。峰通常很窄，然而剂量很高，数倍于坪区剂量，高的相对生物学效应(RBE)是重离子在生物学上的最显著特点^[10]。由于重离子束为高 LET 射线，几乎没有氧效应，对细胞的致死效应受细胞周期的影响小，各时相细胞辐射敏感性的变化波动很小，Bragg 峰处可造成难以修复的 DNA 双链断裂，对肿瘤杀灭效应高，不依赖氧的存在，因此说重离子与光子线和质子束相比具有物理学及生物学双重优势^[11-13]。另外，重离子

治癌疗程较常规射线短，对正常组织损伤较轻，能够最大程度地保留器官的形貌和功能，局部肿瘤控制率高。

基于重离子在物理学和生物学方面的诸多优势，科学家在重离子治疗恶性肿瘤方面进行了不懈的探索和研究，从 1994 年 6 月至 2005 年 8 月之间，已有 2371 名志愿者参与了日本千叶医用重离子加速器治癌(HIMAC)的 II 期临床试验^[14]，结果表明碳离子束大分割治疗模式较常规射线明显缩短了治疗时间，改善了一些放射抗拒肿瘤的局部控制率，如恶黑、肝癌及骨与软组织肉瘤，同时周围正常组织仅有轻微的毒性反应。肝脏虽为一种放射欠敏感组织，但肝癌细胞则为放疗敏感组织^[5]，基于这一理论，肝癌很适合采用放疗这一局部治疗手段进行治疗。研究表明，肝脏的放射耐受剂量与每次分割剂量的大小及肝脏受照容积明显相关：全肝脏照射时，1 Gy/次时估计耐受剂量为 36 Gy，2 Gy/次时估计耐受剂量为 25-30 Gy，3 Gy/次时，估计耐受剂量为 18-20 Gy。若照射容积小于全肝的 1/2，则放射耐受剂量可提高至 55 Gy 以上；若照射容积小于全肝的 1/4，则放射耐受剂量可提高至 65 Gy 以上^[15]。随着三维适形和调强放疗技术的进步，能够在使肝肿瘤达到较高剂量的同时，最大限度地降低正常肝组织受量，从而使肝癌的放疗疗效取得显著提高，延长了中晚期肝癌患者的生存期，提高了生活质量^[16]，

1年生存率达50%–95%，5年生存率9%–25%。放射性肝病(RILD)是肝癌放疗的剂量限制性毒性，我国的肝癌常由长期慢性病毒性肝炎病史发展而来，多数患者伴有肝硬化、肝功能差，而这些因素正是影响肝脏放射耐受性的主要因素，这也是导致放射性肝病发生率高的主要原因，一旦出现RILD，死亡率则高达84%^[17-18]。而重离子由于其放射物理学和生物学方面的优势，从理论上讲，在改善疗效的同时，能够降低放射性肝病的发生率。基础研究结果表明，重离子能在体外诱导人肝细胞癌的细胞凋亡，且具有剂量依赖性，其细胞凋亡率显著高于常规X射线^[19-20]。另外从人肝癌细胞受重离子照射后的微核及存活的动态观察结果表明，单次照射与分次照射的微核率随时间的变化规律没有明显区别，受辐照（单次、分次）肝癌细胞的生长明显低于对照未照射组，而且随培养时间的延长，癌细胞的存活数表现出衰减趋势，且存活数与剂量均呈负相关性^[21]。以上基础研究为重离子治疗肝癌提供了依据。

日本国立放射医学研究所(National Institute of Radiological Sciences, NIRS)在1995年4月至2005年8月使用日本千叶重离子医用加速器(HIMAC)产生的碳离子对197例T2-4 N0M0的原发性肝癌患者（均为预计采用传统治疗手段疗效不理想或不适宜传统治疗手段者）进行治疗^[22]，治疗后5年局部控制达81%–96%，5年生存率达25%–35%。剂量分割模式方面，剂量从每周照3次，共照5周(15次)，总剂量49.5–79.5 GyE，逐步改到每周照4次，共照3周(12次)，总剂量为54.0–69.6 GyE，然后再逐步减少到共照2次，每天1次，总剂量32.0–38.8 GyE，不同剂量分割的5年局控率和生存率分别为86%–95%和25%–35%；不同剂量分割模式下，15次和2次分割照射的疗效基本相同，其局控率总体比较高，但生存率异质性较大。本研究的初期临床结果基本与NIRS相一致，剂量为60 GyE/12F/12d，由于随访时间较短，3月局控率和总生存率分别为100%和85%。其中死亡1例PHC患者，在其治疗后14月，出现特发性血小板减低，全身大片瘀斑，进行性肝功能恶化及凝血功能异常，随后并发颅内出血而死亡，但该患者当时影像学检查提示肝脏病变稳定。由于我国PHC多具有慢性病毒性肝炎病史，且常合并肝硬化，其预后和生存期往往受肝功能状态的影响较大，单纯依靠控制局部病灶并不能

显著延长患者生存，对这类患者，应该更加注重肝功能的保护，延缓进入肝功能失代偿期。由于我们纳入病例的临床分期和组织学类型差异较大，且包括了肝脏转移癌，该类患者生存期受原发疾病的影响较大，预计长期生存期异质性较大，这有待于积累大宗病例后进行亚组分析进一步研究。在毒副反应方面，近期肝功能损伤和血液学毒性均较低，但均有不同程度胃肠反应，其程度主要与病变部位有关，位于肝左叶者1例胃肠反应明显较重，为2级，分析原因，与肝左叶较薄，射线经腹部前方入射，其后胃、横结肠等受到一定剂量照射有关。皮肤反应方面，5例患者出现2级以上反应，其中1例出现靶区皮肤破溃，为3度反应，分析原因，一方面与重离子束剂量分布特点有关，其Bragg峰前方坪区有一定剂量，另一方面，由于设备的限制，目前我国重离子治疗基本为单野照射，正常组织受量会明显增高，这有待于设备的精确化和智能化来解决。

肝癌重离子治疗的合理剂量是多少？怎样的剂量分割模式更为合理？Park等^[23]的研究表明肝癌放疗的有效率有明确的剂量依赖性：放疗剂量<40、40–50、>50 Gy组患者的有效率分别为29.2%、68.6%、77.1%，有效率与肿瘤体积无关；当>50 Gy时，相关肝、胃毒性发生率分别为8.4%、13.2%。NIRS所进行的剂量递增试验^[24-26]，最高剂量是32–38.8 GyE/2次，2天，共治疗36例肝癌，3年肿瘤局控率是84%，3年生存率为77%和90%的病人治疗后临床症状消失，治疗的毒性和副作用并不严重。我们中心治疗的7例患者中，1例为56 GyE，其余6例总剂量均为60 GyE，其毒副反应均较轻微。由此可见，>50 GyE的剂量为重离子治疗肝癌的最小剂量，其有效率高，且治疗毒副反应均较低，患者耐受性较好。对于放射治疗剂量分割模式而言，由于重离子射线不遵守常规射线放射生物学的“4R”理论，因此其治疗模式更为多样化，目前也尚无统一的标准，这有待于进一步研究。在NIRS的剂量递增试验中，不同剂量分割模式下，肿瘤细胞的BED基本相同，正常组织受照射的BED随单次剂量的增大显著增大，但该试验结果均无严重放射性并发症发生。我们中心采用60 GyE/12F/12d的剂量分割模式，不仅考虑了肿瘤的受照射剂量，而且考虑了正常组织的损伤，根据目前初步结果来看，其有效率和安全性均较高。无论怎样的分割模式，

以生物等效剂量作为评价标准可能更意义, 根据患者状况、合理运用放疗技术, 使肝脏肿瘤达到较高剂量是放射治疗肝癌的主要思路。

从 NIRS 的临床研究结果和我们中心的初步研究结果来看, 碳离子不仅可达到手术治疗的效果, 还可免除麻醉、围手术期的风险, 减少创伤和痛苦。其分割次数少、疗程短、疗效较肯定、副反应在可控范围, 因此对于因各种原因不能耐受手术或者拒绝手术的肝癌和肝转移癌患者, 碳离子治疗可考虑作为手术的最佳代替手段。

参考文献

- 1 WHO. Position paper: Hepatitis B. WHO Weekly Epidemiological Report [M]. World Health Organization, 2009.
- 2 Ferlay J, Shin H R, Bray F, *et al.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 [J]. *International Journal of Cancer*, 2010, **127**(12): 2893-2917.
- 3 El-Serag H B. Hepatocellular carcinoma [J]. *New England Journal of Medicine*, 2011, **365**(12): 1118-1127.
- 4 Mutsaerts E L, van Ruth S, Zoetmulder F A, *et al.* Prognostic factors and evaluation of surgical management of hepatic metastases from colorectal origin: a 10-year single-institute experience [J]. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2005, **9**(2): 176-186.
- 5 Zeng Z C, Jiang G L, Wang G M, *et al.* DNA-PKcs subunits in radiosensitization by hyperthermia on hepatocellular carcinoma Hep G2 cell line [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2002, **8**(5): 797-803.
- 6 Minohara S, Fukuda S, Kanematsu N, *et al.* Recent innovations in carbon-ion radiotherapy [J]. *Journal of Radiation Research*, 2010, **51**(4): 385-392.
- 7 Okada T, Kamada T, Tsuji H, *et al.* Carbon ion radiotherapy: clinical experiences at National Institute of Radiological Science (NIRS) [J]. *Journal of Radiation Research*, 2010, **51**(4): 355-364.
- 8 Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *European Journal of Cancer*, 2009, **45**(2): 228-247.
- 9 Trotti A, Colevas A D, Setser A, *et al.* CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment [J]. *Seminars in Radiation Oncology*, 2003, **13**(3): 176-181.
- 10 叶飞, 李强. 重离子治癌相关研究 [J]. *原子核物理评论*, 2010, **27**(3): 309-316.
YE Fei, LI Qiang. Researches of heavy ion treat cancer [J]. *Nuclear Physics Review*, 2010, **27**(3): 309-316.
- 11 Hamada N, Imaoka T, Masunaga S, *et al.* Recent advances in the biology of heavy-ion cancer therapy [J]. *Journal of Radiation Research*, 2010, **51**(4): 365-383.
- 12 Fokas E, Kraft G, An H, *et al.* Ion beam radiobiology and cancer: time to update ourselves [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2009, **1796**(2): 216-229.
- 13 Okayasu R. Repair of DNA damage induced by accelerated heavy ions--a mini review [J]. *International Journal of Cancer*, 2012, **130**(5): 991-1000.
- 14 Ishikawa H, Tsuji H, Tsujii H. Clinical experience of carbon ion radiotherapy for malignant tumors [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2006, **33**(4): 444-449.
- 15 于金明, 李建彬. 原发性肝癌的放射治疗 [J]. *齐鲁肿瘤杂志*, 1999, **6**(2): 11-13.
YU Jinming, LI Jianbin. Radiotherapy for primary hepatic carcinoma [J]. *Qilu Journal of Oncology*, 1999, **6**(2): 11-13.
- 16 罗政, 饶建, 殷蔚伯. 放疗在原发性肝癌治疗中地位和现状 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2006, **15**(4): 345-346.
LUO Zheng, RAO Jian, YIN Weibo. The current status and situation of radiotherapy in primary hepatic carcinoma [J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2006, **15**(4): 345-346.
- 17 Liang S X, Zhu X D, Lu H J, *et al.* Hypofractionated three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma [J]. *Cancer*, 2005, **103**(10): 2181-2188.
- 18 Liang S X, Zhu X D, Xu Z Y, *et al.* Radiation-induced liver disease in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma: the risk factors and hepatic radiation tolerance [J]. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2006, **65**(2): 426-434.
- 19 叶兰萍, 徐华, 苟海涛, 等. 重离子对人肝癌细胞细胞凋亡及 bcl-2/bax 基因表达的研究 [J]. *兰州大学学报: 医学版*, 2006, **32**(2): 1-3.
YE Lanping, XU Hua, GOU Haitao, *et al.* Effects of heavy ion irradiation on apoptosis and bcl-2/bax expression in human hepatoma cell SMMC-7721 [J]. *Journal of Lanzhou University (medical sciences)*, 2006, **32**(2): 1-3.
- 20 Gong L, Jin X, Li Q, *et al.* Heavy ion beams induce

- survivin expression in human hepatoma SMMC-7721 cells more effectively than X-rays [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2007, **39**(8): 575-582.
- 21 李文建, 周光明, 陈卫强, 等. 人肝癌细胞受重离子照射后的微核及存活的动态观察 [J]. *辐射研究与辐射工艺学报*, 1998, **16**(1): 15-19.
- LI Wenjian, ZHOU Guangming, CHEN Weiqiang, *et al.* Dynamic observation of survival and micronuclei of human hepatoma cells after irradiation by heavy ions [J]. *Journal of Radiation Research and Radiation Processing*, 1998, **16**(1): 15-19.
- 22 Kato H, Tsujii H, Miyamoto T, *et al.* Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis [J]. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2004, **59**(5): 1468-1476.
- 23 Park H C, Seong J, Han K H, *et al.* Dose-response relationship in local radiotherapy for hepatocellular carcinoma [J]. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2002, **54**(1): 151-155.
- 24 Kato H, Yamada S, Yasuda S. Phase I study of short-course carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2010, **96**(2): 231-235.
- 25 Kato H, Yamada S, Yasuda S, *et al.* Four-fraction carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma: results of a phase clinical trial [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2004, **22**(14): 335-S.
- 26 Kato H, Yamada S, Yasuda S, *et al.* Two-fraction carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma: preliminary results of a phase clinical trial [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, **23**(16): 338-S.

A preliminary clinical efficacy of heavy ion ($^{12}\text{C}^{6+}$) beam for hepatic malignance

LIU Ruifeng¹ ZHANG Qiuning¹ GAO Liying¹ ZHANG Hong²
WEI Shihong¹ RAN Juntao¹ WANG Xiaohu¹

¹(Radiotherapy Department, Tumor Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730050, China)

²(Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT To evaluate the efficacy and safety of heavy ions ($^{12}\text{C}^{6+}$) for hepatic malignance, we introduced unresectable hepatic malignance, including 3 patients with primary hepatic carcinoma and 4 with liver metastases. The patients were scanned for CT images, and delivered to treatment planning system for delineating the gross tumor volume (GTV). And then the physicians designed the treatment plan. After completing and verifying the treatment plan, the patients were treated by radiotherapy in Lanzhou heavy ion research facility using carbon ions ($400\text{ MeV}\cdot\text{u}^{-1}\text{ }^{12}\text{C}^{6+}$). As of September 2013 within 3 to 16 months, there were no patients lost to follow-up. After 3-month treatment, including PR 4 cases, SD 3 cases, the objective response rate (CR + PR) turned to be 57.1%, and the disease control rate (CR + PR + SD) was 100%. Among the 7 patients, except for one died of idiopathic thrombocytopenic, the others survived with no progression of liver disease. Overall survival time was being followed up. In respect of toxicity, no liver function abnormalities and radioactive hepatitis occurred; The 7 patients had mild symptom of nausea, vomiting, fatigue, loss of appetite and other gastrointestinal symptoms but no myelosuppression. The preliminary clinical results show that heavy ion is an effective and safe treatment method with mild side effect for hepatic malignances. It's suitable for patients with unresectable primary and secondary liver malignancies or those cannot tolerate surgery. Given the current shortage of cases and follow-up time, its long-term efficacy requires more cases and longer follow-up time to clarify.

KEYWORDS Radiation therapy, Heavy ion, Hepatic malignance

CLC R735.7, TL99