

立体定向放疗在消化腺肿瘤中的应用进展

张火俊, 朱晓斐

张火俊, 朱晓斐, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院放疗科上海市 200433

张火俊, 副教授, 副主任医师, 主要从事胰腺癌、肝癌、前列腺癌等肿瘤的精确放射治疗及微创介入治疗研究。

作者贡献分布: 述评由朱晓斐收集资料并完成初稿; 张火俊负责选题方向、指导稿件书写、完善稿件及定稿。

通讯作者: 张火俊, 副教授, 副主任医师, 200433, 上海市长海路168号, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院放疗科。chyyzhj@163.com

电话: 021-31162207

收稿日期: 2015-04-20 修回日期: 2015-05-12

接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-09-08

Clinical implementation of stereotactic body radiation therapy in pancreatic cancer and hepatocellular carcinoma

Huo-Jun Zhang, Xiao-Fei Zhu

Huo-Jun Zhang, Xiao-Fei Zhu, Department of Radiation Oncology, Changhai Hospital Affiliated to the Second Military Medical University of PLA, Shanghai 200433, China

Correspondence to: Huo-Jun Zhang, Associate Professor, Associate Chief Physician, Changhai Hospital Affiliated to the Second Military Medical University of PLA, 168 Changhai Road, Shanghai 200433, China. chyyzhj@163.com

Received: 2015-04-20 Revised: 2015-05-12

Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-09-08

Abstract

With the development of radiation technology, more emphasis has been placed on the application of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for the treatment of pancreatic cancer and hepatocellular carcinoma. The use of SBRT contributes to the advantage of dose distributions, resulting in maximum doses in target volumes

and minimum doses in surrounding normal tissues. Due to a variety of treatment modalities, different clinical results have been presented in different plans. This article gives a summary of SBRT in the treatment of pancreatic cancer and hepatocellular carcinoma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Stereotactic body radiation therapy; Pancreatic cancer; Hepatocellular carcinoma; Effectiveness; Toxicity

Zhang HJ, Zhu XF. Clinical implementation of stereotactic body radiation therapy in pancreatic cancer and hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(25): 3989-3996 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3989.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i25.3989>

摘要

随着放射治疗技术的进展, 立体定向放射治疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)在消化腺肿瘤中的应用得到越来越广泛的重视。因SBRT将立体定向技术与三维适形多野照射技术融合在一起, 使其具有较好的剂量分布优势, 从而达到使靶区剂量最大化、周围正常组织剂量最小化。由于肿瘤治疗的多样性, SBRT在不同的消化腺肿瘤, 或在不同的治疗策略中, 包括单独放疗、联合治疗、新辅助治疗等, 所表现的作用及不良反应也有所不同。本文对立体定向放疗在消化腺肿瘤, 尤其是胰腺及肝脏肿瘤中的应用进展作一综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

背景资料

立体定向放射治疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)在肿瘤治疗中的地位和作用越来越得到关注, 尤其是在消化腺肿瘤治疗中异军突起。因此, 了解SBRT的疗效、机制与不良反应是制订计划、权衡利弊、规范应用SBRT的基础。

同行评议者

李革, 副教授, 延边大学附属医院

■ 研究前沿

目前SBRT在消化腺肿瘤治疗中, 已取得了较好的效果, 但SBRT与其他治疗方法的比较或联合治疗的效果仍有待后续研究; 此外, 降低SBRT不良反应, 最大程度提高其疗效与优势, 是需要进一步深入探讨的问题。

关键词: 立体定向放射治疗; 胰腺癌; 肝癌; 疗效; 不良反应

核心提示: 本文就立体定向放射治疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)在胰腺癌和肝癌不同病情中治疗效果、治疗策略的制订及不良反应进行全面的总结, 表明SBRT可明显改善患者的预后, 但同时少数患者中可能产生不良反应, 临床应用时需要个体化评估。

张火俊, 朱晓斐. 立体定向放疗在消化腺肿瘤中的应用进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(25): 3989-3996 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3989.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i25.3989>

0 引言

立体定向放射治疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)近年来在肿瘤治疗领域得到了广泛的重视和临床应用, 他可以准确定位肿瘤病灶实施精准照射, 在提高肿瘤局部控制率的同时降低了治疗的不良反应。目前SBRT已陆续用于颅内、脊髓、肺、胰腺、肝脏、前列腺等肿瘤的治疗。其在消化腺肿瘤尤其是胰腺和肝脏恶性肿瘤治疗中发挥了越来越大的作用, 有必要对其治疗策略、疗效及不良反应等进行全面的了解。

1 SBRT在胰腺癌治疗中的进展

1.1 SBRT在胰腺癌不同治疗策略中的疗效
SBRT多适用于不能手术切除或临界可切除、局部晚期的胰腺癌。目前关于SBRT治疗效果的研究多以肿瘤局部控制率、肿瘤无进展时间或总生存时间等指标来量化SBRT的疗效。SBRT在胰腺癌的治疗中既可作为主要方法, 也可作为辅助措施或联合全身治疗。

单纯以SBRT治疗不能手术胰腺癌的研究中, Yechieli等^[1]对75例不适于化疗或手术, 平均年龄为83.2岁的老年患者进行总剂量30-36 Gy、3-5次分割照射后随访发现中位生存时间为6.4 mo, 中位肿瘤无进展时间为6.8 mo, 其中有两例患者生存时间超过23 mo。Kim等^[2]同样对26例不能耐受手术和化疗的老年胰腺癌患者进行单次24 Gy或总剂量30-36 Gy、3次分割照射后随访显示中位生存时间为7.6 mo, 其中分别有65.4%、34.6%患者生存时间为6 mo和12 mo; 中位肿瘤无进展时间为8.4 mo, 分

别有62.0%、41.4%患者的疾病无进展时间为6 mo和12 mo。在不限制患者年龄的研究中, Rwigema等^[3]对71例不能手术的胰腺癌患者进行总剂量18-25 Gy、1-4次分次照射后发现分别有71.7%、48.5%患者的疾病无进展时间为6 mo和12 mo, 中位生存时间为10.3 mo, 其中分别有65.3%、41.0%的患者生存时间为6 mo和12 mo。由于前两项研究中患者年龄偏大, 因此可能导致SBRT治疗后生存时间和肿瘤无进展时间与后者相比较短。此外, Rwigema等^[3]认为SBRT与传统外照射相比, 患者的肿瘤无进展时间有所延长。

SBRT高剂量的照射以及剂量聚焦的特点使其成为临界可切除胰腺癌患者和局部复发胰腺癌患者一种可供选择的治疗方法。对于前者, 肿瘤若侵犯周围重要组织及血管, 那么术后切缘阴性的可能性显著下降, 倘若通过SBRT治疗, 使肿瘤缩小, 远离血管, 则显著增加了术后切缘阴性的可能性。

Chuong等^[4]对56例新辅助化疗后临界可切除的胰腺癌患者使用总剂量35-50 Gy对包绕血管的肿瘤组织进行3-5次分割照射, 其余肿瘤组织进行总剂量25-30 Gy、3-5次分割照射后其中31例患者进行了肿瘤切除手术, 30例患者均获得切缘阴性。因SBRT获得术后切缘阴性的患者与不能手术切除的患者相比, 前者中位生存时间(19.3 mo vs 12.3 mo)、肿瘤无进展时间(12.7 mo vs 5.0 mo)和1年肿瘤无进展时间的患者比例(56.5% vs 25.0%)均显著高于后者。因此, SBRT可很好地成为临界可切除胰腺癌患者的一种术前辅助治疗, 从而达到根治性手术切除, 延长生存时间。

对于传统外照射或化疗后肿瘤局部复发的患者而言, 再照射可能会明显增加治疗的不良反应, 而此风险与正常组织被照射的体积和剂量密切相关。SBRT的高聚焦性及周边剂量快速跌落的优势可以最大程度地降低靶区外危及器官的剂量, 使其成为局部复发后较理想的治疗方法。

Lominska等^[5]对28例外照射治疗复发的患者分别进行SBRT加强照射或补救性照射, 其总剂量为25-30 Gy, 3-5次分次照射。虽然其中位生存时间仅为5.9 mo, 但是经SBRT治疗后, 86.0%患者的疾病得到局部控制, 且1年生存率为18.0%。该项研究为经过局部或全身治疗后

复发的患者进行再次放疗提供了依据, 使这些患者从一定程度上获益。

此外, 对于术后切缘阳性或阴性切缘宽度较窄的患者, SBRT也可作为一种较好的补救治疗。Rwigema等^[6]对24例术后切缘阳性和阴性切缘宽度为1.0-2.5 mm的患者进行单次20-24 Gy照射后发现所有患者的中位生存时间为26.7 mo, 1年和2年生存率分别为80.4%和57.2%, 6 mo、1年和2年的肿瘤无进展率分别达到94.7%、66.0%和44.0%, 取得了较好的疗效。

就生存时间而言, 多项研究^[7-9]认为将SBRT与全身治疗相结合可得到最佳的生存时间。与传统外照射相比, SBRT与全身治疗联合对化疗等治疗的影响较小^[10,11]。

总之, SBRT在胰腺癌不同的治疗方案中, 无论是作为主要治疗措施还是补救措施或辅助手段, 都能较好地提高患者生存时间、局部控制率和肿瘤无进展时间。

1.2 SBRT治疗胰腺癌的不良反应 SBRT在胰腺癌治疗过程中最常见的不良反应是十二指肠及胃的损伤。其不良反应发生的风险及严重程度可能与照射次数、危及器官受照射的体积和剂量、照射技术等相关。

Pollom等^[12]分别对76例患者和91例患者进行单次25 Gy照射以及总剂量25-45 Gy、5次分割照射。单次照射的患者6 mo和12 mo生存率和多次照射的患者6 mo和12 mo生存率无明显差别。就胃肠道放射损伤而言, 单次照射后, 6 mo和12 mo的消化系放射损伤 ≥ 2 级累计发生率分别为16.2%和26.1%, 远高于多次照射后的6 mo和12 mo的消化系放射损伤 ≥ 2 级累计发生率(均为7.8%)。Polistina等^[13]研究发现分割照射在有效延长生存时间(中位生存时间10.6 mo)以及肿瘤无进展时间(7.3 mo)的基础上, 所有患者均未出现2级及其以上的早期或晚期的放射损伤。因此可见, SBRT多次小剂量照射与单次照射相比, 不会降低疗效, 同时又能降低胃肠道放射损伤的发生率和严重程度。

Huang等^[14]对剂量-体积进行分析, 来预测胃肠道的放射损伤, 发现 V_{25} , 即受到25 Gy照射的胃肠道体积, 是预测胃肠道放射损伤最好的参数。 $V_{25} \leq 45.0\%$ 的放射损伤的发生率(8.0%)明显小于 $V_{25} > 45.0\%$ 的放射损伤的发生

率(48.0%)。Murphy等^[15]对73例患者进行单次25 Gy照射, 提示 $V_{15} \geq 9.1$ cc和 $V_{15} < 9.1$ cc所导致的十二指肠放射损伤发生率分别为52.0%和11.0%, 前者明显高于后者, $V_{20} \geq 3.3$ cc和 $V_{20} < 3.3$ cc的结果与上述相同。 $D_{max} \geq 23$ Gy所引起的十二指肠的放射损伤的发生率(49.0%)也远大于 $D_{max} < 23$ Gy的十二指肠的放射损伤的发生率(12.0%)。此外, Nakamura等^[16]发现急性胃肠道放射损伤和上消化道出血最佳的预测参数分别是 $V_{50} \geq 16$ cc和 $V_{50} \geq 33$ cc。因此, 降低胃肠道照射剂量和受照射体积, 可明显降低胃肠道放射损伤的发生率。

照射技术可能对于肿瘤周边正常组织或危及器官的剂量有一定影响。胰腺癌多位于胰头部, 与十二指肠毗邻。由于吸气时, 横膈下降压迫上腹部器官, 会导致肿瘤病灶有所移位以及受照射的正常组织的体积改变^[17]。Taniguchi等^[18]应用呼吸门控技术发现呼气末时, 胰腺癌的计划靶区与十二指肠的重叠部分的体积较吸气末相比有所减少。因此, 在SBRT放射治疗中, 重视呼吸运动对重叠部分的影响可更好地降低十二指肠的放射损伤。此外, 该研究进一步表明呼气末的呼吸门控技术可能可以较大程度上降低SBRT治疗过程中的十二指肠的放射损伤。

1.3 接受SBRT治疗胰腺癌患者的生活质量及SBRT的成本效益比 大部分局部晚期的胰腺癌患者均有明显的疼痛和梗阻症状, 这些症状可以通过支架置入或神经节阻滞来缓解。SBRT可以针对肿瘤病灶, 在短时间内迅速给予较高的生物效应剂量, 从而达到更持久的缓解期。由于胰腺癌患者生存期较短, 因此患者多希望治疗时间较短且不良反应低、同时可以更好地提高自身的生活质量。Polistina等^[13]研究表明无远处转移的胰腺癌患者, 在治疗3 mo后, 疼痛评分明显降低; 同时对SBRT有效的患者, 在治疗3 mo后, 量表提示生活质量明显改善。但也有研究结果表明治疗前和治疗3 mo后, 生活质量无明显改善^[9]。因此后续研究需更加关注患者治疗后的生活质量。

另一项研究^[18]比较单独吉西他滨化疗、三维适形放射治疗联合化疗、调强适形放射治疗联合化疗和SBRT联合化疗的成本效益比。就生活质量校正生存年数而言, SBRT最大程度上增加了成本效益比。

■ 相关报道

本文就SBRT在不同的消化腺肿瘤, 尤其是胰腺癌与肝癌治疗策略中的作用及不良反应作系统的总结。目前, 已有相关报道证实, SBRT在胰腺癌和肝癌以及相关并发症治疗中可明显改善病情, 起到重要作用。

■ 创新盘点

本文总结了SBRT在早期或局部晚期或术后不同情况下胰腺癌的疗效和不良反应以及不同分期或其他方法治疗失败后肝癌的治疗效果和和不良反应, 同时简明扼要地提出患者生活质量及SBRT成本效益比也是一项评价SBRT疗效的重要指标。

2 SBRT在肝癌治疗中的进展

2.1 SBRT在肝癌不同治疗策略中的疗效 肝癌与胰腺癌相比, 除有手术、化疗、放疗等相同治疗方法外, 各种介入治疗也可以达到较好的效果, 如经导管肝动脉化疗栓塞、肿瘤内无水乙醇注射等, 所以肝癌的放疗一度没有引起广泛重视。经过技术的不断更新, SBRT较普通外照射治疗具有更精确定位等优势, 在达到局部疗效的同时对肝功能损伤等不良反应明显下降, 近年来已广泛用于肝癌的治疗。

在SBRT治疗不能手术的肝癌研究中, Scorsetti等^[19]将患者分为肿瘤直径<3 cm和3-6 cm两组。前者接受总剂量48-75 Gy、3次分割治疗, 后者接受总剂量36-60 Gy、6次分割治疗。6、12和24 mo的肿瘤局部控制率分别为94.2%±3.3%、85.8%±5.5%和64.4%±11.5%; 6、12和24 mo的生存率分别为91.1%±4.9%、77.9%±8.2%和45.3%±14.0%。Que等^[20]对22例巨型肝癌(肿瘤直径≥10 cm)进行总剂量26-40 Gy、5次分割照射治疗。其中完全缓解率为22.7%, 部分缓解率为63.6%。1年的局部控制率为55.56%。中位生存时间为11 mo, 其中1年生存率为50%。因此, SBRT对于不能手术的患者, 可较好地延缓肿瘤进展、提高生存时间。此外, Jang等^[21]探讨不能手术的患者治疗中SBRT的最佳剂量, 发现接受>54 Gy、45-54 Gy和<45 Gy患者的2年局部控制率分别为100.00%、78.00%和64.00%; 三者2年生存率分别为71.0%、64.0%和30.0%, 其中接受>54 Gy的患者的2年局部控制率和2年生存率显著高于后两者。此外, 进一步分析提示SBRT剂量与2年局部控制率和2年生存率具有显著正相关关系。所以, 较大剂量的SBRT可以使患者受益更多, 但同时需保证周围正常肝脏组织较低的照射剂量。

虽然小肝癌多选择手术治疗, 但一系列研究发现SBRT在小肝癌治疗中也有一定作用。Yoon等^[22]对93例小肝癌患者进行总剂量30-60 Gy、3-4次分次照射后发现1年和3年的生存率分别达到86.0%和53.8%, 完全缓解率和部分缓解率分别为15.5%和45.7%, 3年肿瘤无复发生存率为92.1%。Kimura等^[23]对74例小肝癌患者采取总剂量48 Gy、4次分次照射后随访发现, 6 mo和12 mo完全缓解率分别为74.3%和97.3%,

2年生存率和肿瘤无进展率分别为76.0%和40.0%。此外, 其他类似研究^[24-27]报道SBRT治疗小肝癌的2年或3年肿瘤无进展率范围为66.4%-90.0%。所以, SBRT对于小肝癌的治疗具有较好的疗效, 可作为不能手术小肝癌优选的治疗方法。

对于肝癌经导管肝动脉化疗栓塞治疗失败后的病例而言, SBRT也不失为一种较好的补救性治疗方法。Kang等^[28]对50例多次经导管肝动脉化疗栓塞治疗失败的患者, 进行42-60 Gy、3次分割照射后发现, 6 mo的完全缓解率和部分缓解率均为38.3%, 2年局部控制率和生存率分别达到94.6%和68.7%。Lo等^[29]同样进行了相似的研究, 其中完全缓解率和部分缓解率分别为32.8%和38.8%, 中位生存时间为20 mo, 1年和2年生存率分别为70.1%和45.4%。此外, 其他相关研究^[24,30,31]也证实SBRT与经导管肝动脉化疗栓塞相比, 2年的局部控制率高于90.0%, 疗效优于经导管肝动脉化疗栓塞。

目前, 经动脉放疗性栓塞被认为也可作为经导管肝动脉化疗栓塞失败后的一种治疗方法。该治疗是在肝动脉内注入放射性粒子⁹⁰Y玻璃微球, Sangro等^[32]研究表明该放疗技术的局部控制率为77.0%-90.0%, 与SBRT的效果相似^[28,33]。然而, 由于肿瘤和周围正常组织的血管分布的异质性, 经动脉放疗性栓塞治疗无精确的参数进行量化, 易导致周围正常组织过度照射和相关放射损伤; 此外, 该方法不适合用于乏血管的肿瘤病灶, 但SBRT无此禁忌。其次, 其他研究^[29]表明, SBRT治疗费用约为经动脉放疗性栓塞总费用的60%, 因此SBRT与经动脉放疗性栓塞相比, 虽然两者疗效可能相似, 但前者精确定位且不受血管分布影响、成本较低, 因此SBRT可能更适于经导管肝动脉化疗栓塞失败后的患者。

SBRT除可治疗肝细胞癌, 也可用于胆管细胞癌的治疗。Barney等^[34]对晚期胆管细胞癌患者行总剂量45-60 Gy、3-5次分割照射后随访发现, 6 mo和12 mo肿瘤无远处进展率分别为73.0%和31.0%, 6 mo和12 mo的生存率分别为83.0%和73.0%。Jung等^[35]研究表明, 在58例接受SBRT治疗的胆管细胞癌的患者中, 中位生存时间为10 mo, 1年和2年生存率分别为45.0%和20.0%, 1年和2年局部控制率达到85.0%和72.0%。因此, 这些研究表明, SBRT可

作为不能手术或晚期胆管细胞癌有效的治疗方法或补救性治疗措施, 尤其是那些惰性、复发的胆管细胞癌患者。

肝癌可导致门静脉或肝静脉癌栓, 其发病率约44.0%-62.8%^[36]。门静脉癌栓提示预后较差, 其可导致肿瘤肝内广泛播散, 引起肝功能衰竭。未经治疗的癌栓的患者平均生存时间为2-4 mo^[37]。有癌栓的患者一般均不适合多种治疗方法, 包括手术、无水酒精注射、超声引导下射频消融等^[38]。经导管肝动脉化疗栓塞由于可导致肝脏缺血损伤及肝衰竭, 因此在该并发症治疗中受限^[39]。传统放疗因其放疗相关性肝损伤风险较高, 且肝脏对其耐受性较差, 同样应用受限^[40]。而SBRT因其优势, 在血管癌栓治疗中有一定的疗效。Xi等^[41]对肝癌伴下腔静脉或门静脉癌栓的患者进行总剂量30-48 Gy, 分6次照射。其中完全有效率和部分有效率分别为36.6%和39.0%。1年生存率为50.3%, 中位生存时间为13 mo。目前在规模最大的肝癌静脉癌栓的SBRT治疗的前瞻性研究中, Bujold等^[33]对56例患者进行总剂量24-54 Gy, 分6次照射。患者1年生存率为44.0%, 中位生存时间为10.6 mo。因此, SBRT可作为较好的治疗肝癌静脉癌栓的方法。当然, Kang等^[42]在比较SBRT和SBRT后应用经导管肝动脉化疗栓塞治疗肝静脉癌栓的疗效, 发现后者的局部控制率、1年生存率和症状缓解率明显高于前者, 但肝功能恶化发生率略高于前者。总之, 尽管研究提示SBRT联合其他方法治疗效果优于单纯SBRT, 但其并发症发生率也有所升高, 因此后续研究需扩大样本, 比较SBRT和SBRT联合其他方法治疗的疗效和不良反应, 才能权衡利弊, 为患者选择最合适的治疗方案。

2.2 SBRT治疗肝癌的不良反应

SBRT治疗肝癌所产生的不良反应与治疗胰腺癌相比, 所累及的器官更多, 可表现在对肝脏、胆道、胆囊和肠道的毒性。

就SBRT对肝脏的放射损伤而言, 肝功能是很重要的因素。Jung等^[43]对小肝癌患者进行SBRT治疗过程中, 发现Child-Pugh B级患者比Child-Pugh A级患者更容易出现放射损伤。Cárdenes等^[30]对Child-Pugh A级患者进行总剂量48 Gy、3次分割照射后, 均未出现肝脏放射损伤, 而在Child-Pugh B级患者中, 总剂量42 Gy、3次分割照射后, 2例患者出现通用不良事

件术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)中3级肝脏损伤。

此外, 靶区外肝脏的照射剂量也与其放射损伤相关。Kavanagh等^[44]和Schefter等^[45]证实, 在平均肝脏体积2000 cm³基础上, 至少700 cm³肝脏体积所照射剂量需低于15 Gy, 才能避免出现严重的放射损伤。Son等^[46]研究结果与上述相似, 对于靶区外肝脏体积>800 cm³的患者, 所照射剂量需<18 Gy。目前与肝脏放射损伤相关研究中^[44,45,47,48], 对于正常肝脏组织的剂量限制为: 30.0%-33.0%正常肝脏组织所照射剂量为7-21 Gy。

SBRT引起的胆道和胆囊放射损伤发生率较低。Eriguchi等^[49]对肝门部肿瘤病灶进行SBRT治疗, 仅有1例患者出现胆道放射损伤致胆道狭窄, 因此根据研究结果, 认为胆道放射损伤的剂量阈值为40-80 Gy、5次分割照射。但对于总剂量>40 Gy的SBRT治疗还是需要特别注意放射损伤的发生, 其他相关研究^[24,50]也支持该结果。Eriguchi等^[49]研究中虽未发现胆囊相关放射损伤, 但通过剂量-体积直方图分析, 10%胆囊体积接受总剂量20 Gy、5次分割照射, 是可耐受的剂量。

就肠道的放射损伤的阈值而言, 在 α/β 值为8的基础上, 小肠的生物效应剂量应为9.0-48.4 Gy^[44,45,48]。对于十二指肠的剂量限制而言, Wulf等^[48]认为全十二指肠剂量应<7 Gy, 而Méndez Romero等^[51]研究表明以5%十二指肠体积而言, 其剂量应<21 Gy。

3 结论

SBRT目前逐渐广泛用于消化腺肿瘤, 尤其是胰腺癌和肝癌的治疗中。就胰腺癌治疗而言, SBRT的疗效及安全性需进一步探讨。后续的研究需关注SBRT联合其他全身治疗的有效性以及不同治疗方法之间疗效的比较、危及器官的耐受剂量的确定、生物效应的调节剂和肿瘤增敏剂的使用以及利用分子标志物筛查适合SBRT治疗的患者等。此外, 患者接受SBRT治疗后的生活质量也需作为未来研究的重点, 因其可量化患者后续的获益情况; 同时, SBRT的成本效益比也是值得关注的, 因为患者的受益不仅来源于SBRT的疗效, 同时其治疗成本也是重要因素, 是指导临床治疗、制订计划的参考依据。

应用要点

SBRT在延缓胰腺癌和肝癌患者的病情进展、提高患者生活质量中有一定的作用。根据现有的研究结果, 为寻找最佳治疗剂量、降低正常组织不良反应的研究提供一定的依据, 个性化治疗策略是临床应用中需要注意的地方。

■名词解释

经动脉放疗性栓塞: 是治疗肝癌的另一种介入方法。该技术是利用栓塞剂作为载体, 将放射性核素标志物经肝动脉置于肿瘤病灶内, 发挥内照射和栓塞的作用, 目前常用 ^{131}I 、 ^{90}Y 玻璃微球或树脂微球发射 β 射线进行治疗。

就肝癌治疗而言, 后续研究的关注点与胰腺癌研究的关注点相似, 同样需明确SBRT在众多治疗方法中的角色, 比较各种方法的疗效。目前放射治疗协作组(Radiation Therapy Oncology Group)正在进行索拉非尼与SBRT联合索拉非尼治疗肝癌的研究。此外, 如何增加肿瘤病灶对于SBRT的敏感性, 同时降低危及器官的剂量及放射损伤、提高患者生活质量等问题均需深入研究。

4 参考文献

- 1 Yechieli RL, Robbins JR, Mahan M, Siddiqui F, Ajlouni M. Stereotactic Body Radiotherapy for Elderly Patients With Medically Inoperable Pancreatic Cancer. *Am J Clin Oncol* 2014 May 29. [Epub ahead of print] [PMID: 24879474 DOI: 10.1097/COC.0000000000000090]
- 2 Kim CH, Ling DC, Wegner RE, Flickinger JC, Heron DE, Zeh H, Moser AJ, Burton SA. Stereotactic body radiotherapy in the treatment of pancreatic adenocarcinoma in elderly patients. *Radiat Oncol* 2013; 8: 240 [PMID: 24131503 DOI: 10.1186/1748-717X-8-240]
- 3 Rwigema JC, Parikh SD, Heron DE, Howell M, Zeh H, Moser AJ, Bahary N, Quinn A, Burton SA. Stereotactic body radiotherapy in the treatment of advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 63-69 [PMID: 20308870 DOI: 10.1097/COC.0b013e3181d270b4]
- 4 Chuong MD, Springett GM, Freilich JM, Park CK, Weber JM, Mellon EA, Hodul PJ, Malafa MP, Meredith KL, Hoffe SE, Shridhar R. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer is effective and well tolerated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 516-522 [PMID: 23562768 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.02.022]
- 5 Lominska CE, Unger K, Nasr NM, Haddad N, Gagnon G. Stereotactic body radiation therapy for reirradiation of localized adenocarcinoma of the pancreas. *Radiat Oncol* 2012; 7: 74 [PMID: 22607687 DOI: 10.1186/1748-717X-7-74]
- 6 Rwigema JC, Heron DE, Parikh SD, Zeh HJ, Moser JA, Bahary N, Ashby K, Burton SA. Adjuvant stereotactic body radiotherapy for resected pancreatic adenocarcinoma with close or positive margins. *J Gastrointest Cancer* 2012; 43: 70-76 [PMID: 20809393 DOI: 10.1007/s12029-010-9203-7]
- 7 Mahadevan A, Jain S, Goldstein M, Miksad R, Pleskow D, Sawhney M, Brennan D, Callery M, Vollmer C. Stereotactic body radiotherapy and gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 735-742 [PMID: 20171803 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.046]
- 8 Mahadevan A, Miksad R, Goldstein M, Sullivan R, Bullock A, Buchbinder E, Pleskow D, Sawhney M, Kent T, Vollmer C, Callery M. Induction gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for locally advanced nonmetastatic pancreas cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: e615-e622 [PMID: 21658854 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.045]
- 9 Gurka MK, Collins SP, Slack R, Tse G, Charabaty A, Ley L, Berzcel L, Lei S, Suy S, Haddad N, Jha R, Johnson CD, Jackson P, Marshall JL, Pishvaian MJ. Stereotactic body radiation therapy with concurrent full-dose gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer: a pilot trial demonstrating safety. *Radiat Oncol* 2013; 8: 44 [PMID: 23452509 DOI: 10.1186/1748-717X-8-44]
- 10 Huguet F, Girard N, Guerche CS, Hennequin C, Mornex F, Azria D. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2269-2277 [PMID: 19307501 DOI: 10.1200/JCO.2008.19.7921]
- 11 Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, Falk S, Cummins S, Wasan H, Crosby T, Jephcott C, Roy R, Radhakrishna G, McDonald A, Ray R, Joseph G, Staffurth J, Abrams RA, Griffiths G, Maughan T. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 317-326 [PMID: 23474363 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70021-4]
- 12 Pollom EL, Alagappan M, von Eyben R, Kunz PL, Fisher GA, Ford JA, Poultides GA, Visser BC, Norton JA, Kamaya A, Cox VL, Columbo LA, Koong AC, Chang DT. Single- versus multifraction stereotactic body radiation therapy for pancreatic adenocarcinoma: outcomes and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90: 918-925 [PMID: 25585785 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.06.066]
- 13 Polistina F, Costantin G, Casamassima F, Francescon P, Guglielmi R, Panizzoni G, Febbraro A, Ambrosino G. Unresectable locally advanced pancreatic cancer: a multimodal treatment using neoadjuvant chemoradiotherapy (gemcitabine plus stereotactic radiosurgery) and subsequent surgical exploration. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2092-2101 [PMID: 20224860 DOI: 10.1245/s10434-010-1019-y]
- 14 Huang J, Robertson JM, Ye H, Margolis J, Nadeau L, Yan D. Dose-volume analysis of predictors for gastrointestinal toxicity after concurrent full-dose gemcitabine and radiotherapy for locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 1120-1125 [PMID: 22099048 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.09.022]
- 15 Murphy JD, Christman-Skieller C, Kim J, Dieterich S, Chang DT, Koong AC. A dosimetric model of duodenal toxicity after stereotactic body radiotherapy for pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 1420-1426 [PMID: 20399033 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.075]
- 16 Nakamura A, Shibuya K, Matsuo Y, Nakamura M, Shiinoki T, Mizowaki T, Hiraoka M. Analysis of dosimetric parameters associated with acute gastrointestinal toxicity and upper gastrointestinal bleeding in locally advanced pancreatic cancer patients treated with gemcitabine-based concurrent

- chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 369-375 [PMID: 22381898 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.12.026]
- 17 Trakul N, Koong AC, Chang DT. Stereotactic body radiotherapy in the treatment of pancreatic cancer. *Semin Radiat Oncol* 2014; 24: 140-147 [PMID: 24635871 DOI: 10.1016/j.semradonc.2013.11.008]
 - 18 Taniguchi CM, Murphy JD, Eclon N, Atwood TF, Kielar KN, Christman-Skieller C, Mok E, Xing L, Koong AC, Chang DT. Dosimetric analysis of organs at risk during expiratory gating in stereotactic body radiation therapy for pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: 1090-1095 [PMID: 23273994 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.07.2366]
 - 19 Scorsetti M, Comito T, Cozzi L, Clerici E, Tozzi A, Franzese C, Navarria P, Fogliata A, Tomatis S, D'Agostino G, Iftode C, Mancosu P, Ceriani R, Torzilli G. The challenge of inoperable hepatocellular carcinoma (HCC): results of a single-institutional experience on stereotactic body radiation therapy (SBRT). *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141: 1301-1309 [PMID: 25644863 DOI: 10.1007/s00432-015-1929-y]
 - 20 Que JY, Lin LC, Lin KL, Lin CH, Lin YW, Yang CC. The efficacy of stereotactic body radiation therapy on huge hepatocellular carcinoma unsuitable for other local modalities. *Radiat Oncol* 2014; 9: 120 [PMID: 24885086 DOI: 10.1186/1748-717X-9-120]
 - 21 Jang WI, Kim MS, Bae SH, Cho CK, Yoo HJ, Seo YS, Kang JK, Kim SY, Lee DH, Han CJ, Kim J, Park SC, Kim SB, Cho EH, Kim YH. High-dose stereotactic body radiotherapy correlates increased local control and overall survival in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol* 2013; 8: 250 [PMID: 24160944 DOI: 10.1186/1748-717X-8-250]
 - 22 Yoon SM, Lim YS, Park MJ, Kim SY, Cho B, Shim JH, Kim KM, Lee HC, Chung YH, Lee YS, Lee SG, Lee YS, Park JH, Kim JH. Stereotactic body radiation therapy as an alternative treatment for small hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2013; 8: e79854 [PMID: 24255719 DOI: 10.1371/journal.pone.0079854]
 - 23 Kimura T, Aikata H, Takahashi S, Takahashi I, Nishibuchi I, Doi Y, Kenjo M, Murakami Y, Honda Y, Kakizawa H, Awai K, Chayama K, Nagata Y. Stereotactic body radiotherapy for patients with small hepatocellular carcinoma ineligible for resection or ablation therapies. *Hepatol Res* 2015; 45: 378-386 [PMID: 24849379 DOI: 10.1111/hepr.12359]
 - 24 Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, Kwo P, Tector AJ, Zook J, Johnstone PA, Cardenes HR. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: e447-e453 [PMID: 21645977 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.011]
 - 25 Kwon JH, Bae SH, Kim JY, Choi BO, Jang HS, Jang JW, Choi JY, Yoon SK, Chung KW. Long-term effect of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma ineligible for local ablation therapy or surgical resection. Stereotactic radiotherapy for liver cancer. *BMC Cancer* 2010; 10: 475 [PMID: 20813065 DOI: 10.1186/1471-2407-10-475]
 - 26 Huang WY, Jen YM, Lee MS, Chang LP, Chen CM, Ko KH, Lin KT, Lin JC, Chao HL, Lin CS, Su YF, Fan CY, Chang YW. Stereotactic body radiation therapy in recurrent hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 355-361 [PMID: 22342300 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.058]
 - 27 Seo YS, Kim MS, Yoo SY, Cho CK, Choi CW, Kim JH, Han CJ, Park SC, Lee BH, Kim YH, Lee DH. Preliminary result of stereotactic body radiotherapy as a local salvage treatment for inoperable hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2010; 102: 209-214 [PMID: 20740576 DOI: 10.1002/jso.21593]
 - 28 Kang JK, Kim MS, Cho CK, Yang KM, Yoo HJ, Kim JH, Bae SH, Jung da H, Kim KB, Lee DH, Han CJ, Kim J, Park SC, Kim YH. Stereotactic body radiation therapy for inoperable hepatocellular carcinoma as a local salvage treatment after incomplete transarterial chemoembolization. *Cancer* 2012; 118: 5424-5431 [PMID: 22570179 DOI: 10.1002/cncr.27533]
 - 29 Lo CH, Huang WY, Lee MS, Lin KT, Lin TP, Chang PY, Fan CY, Jen YM. Stereotactic ablative radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients who failed or were unsuitable for transarterial chemoembolization. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 345-352 [PMID: 24384685 DOI: 10.1097/MEG.000000000000032]
 - 30 Cárdenes HR, Price TR, Perkins SM, Maluccio M, Kwo P, Breen TE, Henderson MA, Scheffter TE, Tudor K, Deluca J, Johnstone PA. Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2010; 12: 218-225 [PMID: 20231127 DOI: 10.1007/s12094-010-0492-x]
 - 31 Louis C, Dewas S, Mirabel X, Lacornerie T, Adenis A, Bonodeau F, Lartigau E. Stereotactic radiotherapy of hepatocellular carcinoma: preliminary results. *Technol Cancer Res Treat* 2010; 9: 479-487 [PMID: 20815419 DOI: 10.1177/153303461000900506]
 - 32 Sangro B, Iñarrairaegui M, Bilbao JL. Radioembolization for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 464-473 [PMID: 21816126 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.07.012]
 - 33 Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, Cho C, Wong RK, Dinniwell RE, Kassam Z, Ringash J, Cummings B, Sykes J, Sherman M, Knox JJ, Dawson LA. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1631-1639 [PMID: 23547075 DOI: 10.1200/JCO.2012.44.1659]
 - 34 Barney BM, Olivier KR, Miller RC, Haddock MG. Clinical outcomes and toxicity using stereotactic body radiotherapy (SBRT) for advanced cholangiocarcinoma. *Radiat Oncol* 2012; 7: 67 [PMID: 22553982 DOI: 10.1186/1748-717X-7-67]
 - 35 Jung da H, Kim MS, Cho CK, Yoo HJ, Jang WI, Seo YS, Paik EK, Kim KB, Han CJ, Kim SB. Outcomes of stereotactic body radiotherapy for unresectable primary or recurrent cholangiocarcinoma. *Radiat*

同行评价

本论文对SBRT在消化腺肿瘤中,特别是胰腺癌和肝癌中的应用进展进行了较好的综述,有一定的科学性和先进性,论文撰写层次分明,条理清晰,是一篇具有可读性的好文章。

- Oncol J* 2014; 32: 163-169 [PMID: 25324988 DOI: 10.3857/roj.2014.32.3.163]
- 36 Ikai I, Itai Y, Okita K, Omata M, Kojiro M, Kobayashi K, Nakanuma Y, Futagawa S, Makuuchi M, Yamaoka Y. Report of the 15th follow-up survey of primary liver cancer. *Hepatol Res* 2004; 28: 21-29 [PMID: 14734147 DOI: 10.1016/j.hepres.2003.08.002]
- 37 Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Mdel C, Sala M, Brú C, Rodés J, Bruix J. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999; 29: 62-67 [PMID: 9862851 DOI: 10.1002/hep.510290145]
- 38 Tanguturi SK, Wo JY, Zhu AX, Dawson LA, Hong TS. Radiation therapy for liver tumors: ready for inclusion in guidelines? *Oncologist* 2014; 19: 868-879 [PMID: 25001265 DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0097]
- 39 Luo J, Guo RP, Lai EC, Zhang YJ, Lau WY, Chen MS, Shi M. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a prospective comparative study. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 413-420 [PMID: 20839057 DOI: 10.1245/s10434-010-1321-8]
- 40 Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 109-122 [PMID: 2032882 DOI: 10.1016/0360-3016(91)90171-Y]
- 41 Xi M, Zhang L, Zhao L, Li QQ, Guo SP, Feng ZZ, Deng XW, Huang XY, Liu MZ. Effectiveness of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein and/or inferior vena cava tumor thrombosis. *PLoS One* 2013; 8: e63864 [PMID: 23737955 DOI: 10.1371/journal.pone.0063864]
- 42 Kang J, Nie Q, DU R, Zhang L, Zhang J, Li Q, Li J, Qi W. Stereotactic body radiotherapy combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 43-50 [PMID: 24649306]
- 43 Jung J, Yoon SM, Kim SY, Cho B, Park JH, Kim SS, Song SY, Lee SW, Ahn SD, Choi EK, Kim JH. Radiation-induced liver disease after stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: clinical and dose-volumetric parameters. *Radiat Oncol* 2013; 8: 249 [PMID: 24160910 DOI: 10.1186/1748-717X-8-249]
- 44 Kavanagh BD, Schefter TE, Cardenes HR, Stieber VW, Raben D, Timmerman RD, McCarter MD, Burri S, Nedzi LA, Sawyer TE, Gaspar LE. Interim analysis of a prospective phase I/II trial of SBRT for liver metastases. *Acta Oncol* 2006; 45: 848-855 [PMID: 16982549 DOI: 10.1080/02841860600904870]
- 45 Schefter TE, Kavanagh BD, Timmerman RD, Cardenes HR, Baron A, Gaspar LE. A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1371-1378 [PMID: 16029795 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.01.002]
- 46 Son SH, Choi BO, Ryu MR, Kang YN, Jang JS, Bae SH, Yoon SK, Choi IB, Kang KM, Jang HS. Stereotactic body radiotherapy for patients with unresectable primary hepatocellular carcinoma: dose-volumetric parameters predicting the hepatic complication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 1073-1080 [PMID: 20207492 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.009]
- 47 Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, Kim JJ, Cummings B, Knox J, Sherman M, Dawson LA. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 657-664 [PMID: 18172187 DOI: 10.1200/JCO.2007.14.3529]
- 48 Wulf J, Guckenberger M, Haedinger U, Oppitz U, Mueller G, Baier K, Flentje M. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. *Acta Oncol* 2006; 45: 838-847 [PMID: 16982548 DOI: 10.1080/02841860600904821]
- 49 Eriguchi T, Takeda A, Sanuki N, Oku Y, Aoki Y, Shigematsu N, Kunieda E. Acceptable toxicity after stereotactic body radiation therapy for liver tumors adjacent to the central biliary system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: 1006-1011 [PMID: 23102838 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.09.012]
- 50 Kress MS, Collins BT, Collins SP, Dritschilo A, Gagnon G, Unger K. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer: analysis of safety, feasibility, and early outcomes. *Front Oncol* 2012; 2: 8 [PMID: 22649775 DOI: 10.3389/fonc.2012.00008]
- 51 Méndez Romero A, Wunderink W, Hussain SM, De Pooter JA, Heijmen BJ, Nowak PC, Nuytens JJ, Brandwijk RP, Verhoef C, Ijzermans JN, Levendag PC. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase i-ii study. *Acta Oncol* 2006; 45: 831-837 [PMID: 16982547 DOI: 10.1080/02841860600897934]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

