

# Radiation Therapy May Become the New Idea for Treatment of HCC Recurrence

Zuoshen Zheng

Department of Oncology, Jiangmen Central Hospital, Amliated Jiangmen Hospital of Sun Yat-Sen Univesity, Jiangmen  
Email: zhzh33@aliyun.com

Received: Jun. 5<sup>th</sup>, 2013; revised: Jun. 9<sup>th</sup>, 2013; accepted: Jun. 24<sup>th</sup>, 2013

Copyright © 2013 Zuoshen Zheng. 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:** When focusing on high rate of liver cancer recurrence in the world, what should we do? Radiotherapy presented in this paper may become a new idea to treat liver cancer recurrence. Peritumoral subclinical lesion is the leading cause of cancer recurrence. Implementation of a comprehensive treatment of all tumor tissue including primary liver cancer and peritumoral subclinical lesions to maximize the prevention of tumor recurrence is the ideal and overall goal of treatment for liver cancer. The new comprehensive treatment method consists of three-dimensional conformal radiotherapy, “improved radiotherapy with moving split fields radiation of the whole liver” and surgical resection, which has certain Instructiveness and innovativeness. Program 1: Surgical operation is preferred for small HCC followed by radiotherapy with “improved radiotherapy with moving split fields radiation of the whole liver” 30 Gy. Program 2: Preoperative radiotherapy with “improved radiotherapy with moving split fields radiation of the whole liver” 30 Gy is preferred for large HCC. It is followed by 3D-CRT dose escalation to 60 Gy to treat primary neoplasms foci. Surgical resection is performed when the primary neoplasms foci diminishes.

**Keywords:** Liver Neoplasms; Subclinical Lesions; Recurrence; Radiotherapy; Surgical Treatment

## 放射治疗有可能成为治疗肝癌复发的新思路

郑作深

江门市中心医院, 中山大学附属江门医院, 肿瘤科, 江门  
Email: zhzh33@aliyun.com

收稿日期: 2013年6月5日; 修回日期: 2013年6月9日; 录用日期: 2013年6月24日

**摘要:** 聚焦肝癌高复发率的世界难题, 怎么办? 本文提出放疗有可能成为治疗肝癌复发的新思路, 癌周亚临床病灶是导致肝癌复发的主要根源, 肝癌合理治疗应包括主癌灶和癌周亚临床病灶在内的所有肿瘤组织施行全面治疗, 最大程度地预防肿瘤复发, 这应该是肝癌治疗的理想总目标。围绕肝癌癌周亚临床病灶分布范围的认识来讨论三维适形放疗、“改良全肝移动条野放疗”和外科切除的优缺点, 利用三者各有所长, 优势互补的综合治疗的新方案, 有待多中心循证研究证实其治疗效果, 具有一定的启发性和创新性。方案 1. 小肝癌宜手术切除, 术后放疗用“改良全肝移动条野放疗” 30 Gy, 治疗已成形的肝癌癌周亚临床病灶。方案 2. 大肝癌宜术前放疗, 用“改良全肝移动条野放疗” 30 Gy, 治疗已成形的肝癌癌周亚临床病灶, 继续小野 3D-CRT 剂量递增至 60 Gy 根治主癌灶, 待主癌灶缩小后, 二期切除。

**关键词:** 肝肿瘤; 亚临床病灶; 复发; 放射治疗; 外科治疗

## 1. 引言

中国投入了大量精力进行原发性肝癌的临床及科研的探索, 尽管诊断、治疗、手术技术等均有改善, 但总体发病率和死亡率尚无明显改观, 并逐年攀升。WHO 国际癌症研究中心估计 2008 年全球肝癌新发病例约为 74.97 万例、死亡 69.57 万例, 中国肝癌发病 40.22 万例、死亡 37.21 万例, 死亡病例数占新发病例数的 90% 以上, 超过半数的新发病例和死亡病例来自中国<sup>[1]</sup>。死亡原因主要是治疗后复发转移率太高<sup>[2-8]</sup>。迄今, 美国、亚太和中国的肝癌专家共识以及中国卫生部肝癌诊疗规范均重视消灭原发肿瘤, 轻视癌周亚临床病灶, 成为导致术后高复发的现状, 对复发转移防治有效的方法并未诞生<sup>[4,5]</sup>, 对于肝癌预防复发方面的治疗措施, 成为 21 世纪肝癌临床研究面临的挑战<sup>[2,3]</sup>。

人们曾对 TACE 抗复发转移寄予厚望, 经 30 多年临床应用证实 TACE 并不能解决肝癌复发转移问题<sup>[2-8]</sup>, 术前 TACE 对预防肝癌切除术后复发转移无效, 未能改善生存率<sup>[9,10]</sup>, 而对于术后 TACE 的预防作用也无效<sup>[11]</sup>。专家共识 TACE 对播散卫星灶和门静脉癌栓的疗效有限, 更难控制病灶的远处转移, 且不能阻断肝癌的发生<sup>[4]</sup>, 影响 TACE 疗效的原因<sup>[7,8]</sup>: 1) 多支动脉供血、栓塞不完全及术后侧支循环形成致使肿瘤没有达到病理学完全坏死; 2) TACE 后局部缺血缺氧会反馈刺激肿瘤, 导致血管内皮生长因子(VEGF)高表达, 促进残癌复发转移。近年分子靶向治疗药物索拉非尼<sup>[12]</sup>已经被东方的 Oriental 研究和西方的 SHAPP 研究试验用来治疗肝细胞癌, 多年临床应用发现索拉非尼主要存在以下五个方面的问题: 第一, 客观有效率非常低, 治疗后肿瘤只能缩小 2%~3%, 患者生存获益时间有限, 只有两个多月的时间。第二, 对临床主要症状改善不明显。第三, 毒副反应多, 会出现很多综合征。第四, 价格昂贵, 即使单药治疗每个月费用也需要 5 万元人民币。第五, 没有生物标记可以预测其疗效, 即没有办法预先得知对哪些病人有效, 在临床治疗上有盲目性。因此, 我们也不能只寄希望于索拉非尼来治疗肝细胞癌, 而是需要寻求其他治疗途径。

Joseph 警示: 我们完全摘除了肉眼和探查所见的肿瘤, 但我们知道, 往往不可排除显微镜下的微小残

瘤继续生长导致复发, 所以, 额外的治疗可能是必要的<sup>[13]</sup>。

## 2. 原发性肝癌周围亚临床病灶的病理学研究现状

病理学是诊断原发性肝癌并确定主癌灶、癌周微静脉浸润(microvascular invasion, MVI)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。晚期还可伴发门静脉癌栓和肝内外转移。有些癌灶是影像学上可以显示的, 如主癌灶、较大的卫星灶; 而另一些则在影像不能显示, 如 MVI 灶、微小的卫星灶, MVI 灶和卫星灶常呈不规则分布<sup>[14]</sup>。张同琳等<sup>[15]</sup>报道 89 例原发性肝癌全肝切除标本的病理解剖学特征: 其中 75 例(84.28%)无包膜, 标本上原发肿瘤边界不清; 13 例原发肿瘤在右叶, 但左叶存在小癌灶; 16 例的肿大淋巴结中 7 例有癌浸润(43.8%); 有门静脉主干或分支癌栓者 42 例(47.2%); 有卫星灶者 39 例(43.8%); 卫星灶距主癌灶的距离多为 0.5~3.0 cm, 最大距离达 5.0 cm, 全肝切除标本能全面地反映肝癌生长和浸润特征, 应警惕门静脉癌栓及卫星灶的存在, 特别是距主癌灶较远的卫星灶及门静脉小支内的癌栓, 以及分布在另一肝叶的小癌灶, 这些因素在影像学检查时容易漏诊或误诊。石明<sup>[16]</sup>等报道 136 例肝癌切除标本癌周微转移占 66.7%, 其中 91.7%扩散范围 3.0 cm, 最大距离为 6.0 cm。徐彬<sup>[17]</sup>等报道 43 例肝癌切除标本 58.7%肝内微转移, 微转移距原发主癌灶最远距离 4.7 cm。丛文铭<sup>[18]</sup>报道 106 例复发性肝癌再切除标本病理分析, 多中心发生占 25%和肝内转移占 75%。肝癌早期多有肝内播散, 易侵犯门静脉及分支形成癌栓, 其发生率可达 62.12%~90.12%<sup>[19]</sup>, 甚至≤1 cm 的微小肝癌也可以发生微血管癌栓, 提示这些微小肝癌可较早地转入恶性演进阶段<sup>[3,20]</sup>; Kojiro<sup>[21]</sup>报道 660 例肝癌尸检证实区域淋巴结转移高达 45.3%~58.3%, Uka<sup>[22]</sup>对 151 例合并肝外转移的肝癌患者统计后发现, 淋巴结转移占全部肝外转移的 45%。Toyoda<sup>[23]</sup>报道肝癌直径小于 2 cm 也能发生淋巴结转移。因此, 根据肝癌病理学研究资料提示<sup>[14-23]</sup>: 不论小肝癌或大肝癌, 主癌灶周围 0.5~6.0 cm 存在范围不等的亚临床病灶, 影像学检查对 MVI 灶、卫星病灶和肝门淋巴结转移等亚临床病灶显像不准确<sup>[15-17]</sup>。PET/CT 诊断原发性肝癌

的敏感性偏低(50%左右),阳性率不高(55%),阴性率较高(45%),容易发生假阴性和假阳性,对主体癌和亚临床病灶显像也不准确<sup>[24,25]</sup>。

临床实践证明,肝癌治疗的现状是治疗目标的认识定位不准确,肝癌切除后5年复发率高达70%以上,说明了无论多么完美的肝切除术都难以彻底消灭肝癌亚临床病灶,难以真实达到“根治”的目的。

### 3. 现代肝癌放疗技术临床研究的若干认识

自1956年Ariel应用放射治疗肝癌以来,经历全肝放射、局部放射、传统全肝移动条野放射、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<sup>[6-8]</sup>。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,能消灭主癌灶,其局限性是没有正确执行ICRU)50号<sup>[26]</sup>和62号<sup>[27]</sup>报告规定临床靶区必须清除包括原发肿瘤主癌灶和癌周亚临床病灶总原则。放疗后即达到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<sup>[28]</sup>。

“传统全肝移动条野照射”因其局限性已被放弃使用多年,郑作深等经20多年临床实践技术改进<sup>[6-8]</sup>和理论研究<sup>[29,30]</sup>,发现“改良全肝移动条野放疗”有其本身的适应证和重新利用的价值,是当前能治疗肝癌亚临床病灶的一丝曙光。著名肝癌外科学者吴孟超院士认同<sup>[31]</sup>:术前放疗是近年来巨大肝癌可获得二期切除的新方法,采用改良全肝移动条野照射、缩野技术和分段放疗,放射剂量50~60 Gy,放疗后3~4周手术可能比较适宜,远期随访结果令人满意。可以提高存活、改善生活质量,并降低治疗总费用的好方法,但并未被普通患者和医务人员广泛接受。

### 4. 肝癌治疗靶区的规定和三维适形放射治疗的优缺点

合理的确定放射治疗靶区是成功放疗的关键,决定着放射治疗的成败,也是制约放疗疗效提高的基础。国际放射单位与测量委员会(International Commission on Radiation Unit and Measurements, ICRU)50号<sup>[26]</sup>和62号<sup>[27]</sup>报告中明确地规定各种靶区:①原发肿瘤靶区(Gross tumor volume, GTV)、②临床靶区(Clinical target volume, CTV)、③计划靶区(Planning

target volume, PTV)等。ICRU50号<sup>[26]</sup>报告对三维适形放疗(3D-CRT)靶区中GTV作了明确定义,GTV是临床检查和影像学所见肿瘤解剖结构靶区。临床靶区(CTV)包括已证实GTV和必须被清除的癌周亚临床病灶。ICRU62号<sup>[27]</sup>报告将癌周亚临床病灶细分为两种情况:GTV邻近的癌周亚临床病灶与GTV有一定距离的癌周亚临床病灶。肝癌CTV主要考虑癌周亚临床病灶的分布范围不能遗漏,合理的CTV对肝癌治疗的成败影响很大,是提高放疗疗效的关键。肝癌病理学研究提示<sup>[15-23]</sup>,不论小肝癌或大肝癌,主癌灶周围0.5~6.0 cm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。尤其是通过89例全肝切除标本研究<sup>[15]</sup>,其中75例(84.28%)无包膜,标本上主癌灶边界不易界定,为正确认识肝癌在癌周亚临床病灶不规则分布的病理学特点提供了可靠的依据,也为肝癌病理学靶区合理设计指出方向。近10年来国内外对三维适形放疗研究报道较多,对肝癌3D-CRT的挑战与思考提供参考:

黄尚校等<sup>[32]</sup>对283例原发性肝癌患者进行3D-CRT,肿瘤剂量(51.85±6.55) Gy,每次分割剂量(4.55±1.02) Gy,照射次数(10±4)次,每周3次,隔日1次,完全消退(CR)22例,部分消退(PR)112例,稳定(SD)106例,进展(PD)43例,总有效率(CR+PR)为47.35%(134/283)。1、3、5年总生存率分别为57.0%、29.0%、18.0%,中位生存期为15个月,放疗分割剂量与是否接受介入治疗不是肝癌放疗预后影响因素。

Mornex<sup>[33]</sup>等报道3D-CRT27例小肝癌,放疗66 Gy/33f/6周,CR80%,中位随访时间为29个月,照射野内控制率为78%,多数的复发在照射野外,中位复发时间7个月。

Liu<sup>[34]</sup>等报道3D-CRT44例小肝癌,放疗总量39.6~60 Gy,1、3年生存率分别为60.9%和32.0%,43%患者复发转移部位为肝内照射野以外。

Kim<sup>[35]</sup>等报道3D-CRT治疗70例,放疗总量44~54 Gy,1、2年生存率分别为43%和18%,43例(61%)肝内照射野外复发。

蒋国梁<sup>[36]</sup>报道3D-CRT联合TACE治疗40例,肿瘤剂量52~62 Gy,1年和2年总生存率为72%和62%,其中25例治疗失败,失败主要原因是肝内播散,占84%(21/25)。

居小萍等<sup>[37]</sup>对 65 例原发性肝癌行 3D-CRT, 单纯放疗组 29 例, 其中 CR 6 例, PR 11 例, NC 11 例, PD 1 例, 有效率 58.6%; 放疗+TACE 组 36 例, CR 8 例, PR 16 例, NC 9 例, PD 3 例, 有效率 66.7%, 两组之间疗效无显著性差异( $\chi^2 = 0.446, P > 0.05$ )。结果表明单纯 3D-CRT 组与 3D-CRT 联合 TACE 组的近期疗效及生存率无显著差异( $P > 0.05$ )。

陈光烈<sup>[38]</sup>报道 56 例肝癌随机分组, A 组 28 例 TACE 加 3D-CRT 30 Gy/15 次, CR 3 例占 10.3%, PR 9 例占 32.5%, 总有效率 44%; B 组 28 例单纯 TACE, PR 9 例, 无 CR, 总有效率 19.4%; 1、2、3 年生存率 A 组为 42.9%、32.1% 和 21.4%, B 组为 46.4%、32.1% 和 14.3%, 两组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 结论 TACE 联合 3D-CRT 可以更好的控制原发肿瘤病灶, 但对生存率和控制远处转移的贡献不大。

任宝志<sup>[39]</sup>对 64 例原发性肝癌患者随机分组为 PET/CT 定位三维适形放疗组(PET/CT 组)和普通 CT 定位三维适形放疗组(普通 CT 组), 两组靶区放疗总剂量 50~60 Gy, 放疗后均结合 4~6 周期 TACE 治疗; PET/CT 组和普通 CT 组的中位生存期分别为 20.5 个月和 19.7 个月, 两者差异无显著统计学意义( $p = 0.767$ ); PET/CT 组和普通 CT 组 1、2、3 年生存率分别为 78.1%、59.4%、40.6% 和 71.9%、46.9%、25.0%, 两组差异无统计学意义( $p = 0.154$ ); 两组死亡原因差异无统计学意义, 死于局部未控、复发或转移者比例最高, 共占总死亡原因的 76.7%。

3D-CRT 优点: 多数照射野内无复发, 提示放疗医师在 3D-CRT 对 GTV 定位精确, 多能消灭原发肿瘤主病灶<sup>[32-39]</sup>, 与手术切除效果一致。

3D-CRT 缺点: 3D-CRT 后多数复发灶均发生在照射野外, 3D-CRT 失败主要原因是癌周亚临床病灶肝内播散, 单纯 3D-CRT 组与 3D-CRT 联合 TACE 组的近期疗效及生存率无显著差异( $P > 0.05$ ), 提示 3D-CRT 联合 TACE 未能增效。精确放疗, 常规 CTV 仅在 GTV 外均匀扩大 5~10 mm 是影像学靶区“精确放疗”<sup>[30-37]</sup>, 显然 GTV 之外 10~60 mm 的癌周亚临床病灶必然被遗漏, 是“精确放疗”肝癌患者生存期未能显著提高的主要原因<sup>[7,8]</sup>。

全国首提精确放疗概念的著名放疗学者于金明院士总结指出<sup>[40]</sup>: 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度施照的条件, 但恶性肿瘤精确放疗疗效仍难以令人满意, 值得我们深入思考。

上述资料表明 3D-CRT 未能杀灭癌周亚临床病灶与术后一样导致复发, 全肝切除标本<sup>[15]</sup>病理能全面地反映肝癌生长和浸润特征, 卫星灶距主癌灶的距离多为 0.5~3.0 cm, 最大距离达 6.0 cm, 应警惕门静脉瘤栓及卫星灶的存在, 特别是距主癌灶较远的卫星灶及门静脉小支内的瘤栓, 以及分布在另一肝叶的小癌灶, 这些因素在影像学检查时容易漏诊或误诊, 放疗医生应引以为警惕。Choudhury<sup>[41]</sup>研究表明, 在常规剂量分割条件下, 全肝、1/3~2/3 肝、1/3 肝可耐受剂量分别 35 Gy/3~4 W、48~52.8 Gy/5~6 w、66~72.6 Gy/6~7 w, 全肝照射>40 Gy 时会使 75% 的患者出现肝功能不全。也就是, 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效果, 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。“改良全肝移动条野放疗” 30 Gy 最大限度地抑制全肝癌旁亚临床病灶和局部小野 3D-RT 剂量递增至 60 Gy 抑制主癌灶, 并能够保护肝脏代偿功能, 才是肝癌病理学靶区治疗方案。因此, 是一种值得尝试的安全、有效、副作用小的病理学合理靶区放射治疗技术。

经半个世纪的临床研究, 鉴于影像学<sup>[32-39]</sup>为基础进行 CTV 判定, 并不能客观、准确反映肝癌癌周亚临床病灶的分布范围而遗漏。肝癌合理治疗应包括主癌灶和癌周亚临床病灶在内的所有肿瘤组织施行全面治疗, 可最大程度地预防肿瘤复发, 这应该是肝癌治疗的理想总目标。符合肝癌病理学<sup>[15-23]</sup>金标准和 ICRU 62 号<sup>[27]</sup>报告规定, 才是合理治疗靶区。

## 5. 倡议

本文提出放射治疗有可能成为治疗肝癌复发的新思路, 围绕肝癌癌周亚临床病灶分布范围的认识来讨论三维适形放疗、“改良全肝移动条野放疗”和外科切除的优缺点, 利用三者各有所长, 优势互补的综合治疗新方案。

呼吁有志攻克肝癌难题的同仁, 组织开展放射治疗和外科综合治疗新方案的临床研究, 积累有力的多

中心循证医学研究证据, 有启发性和创新性。

### 5.1. 方案 1: 术前放疗

1) 观察组: 全肝大野照射(改良全肝移动条野照射 30Gy)控制癌旁亚临床病灶, 间隙 4 周, 再以小野(3D-CRT)对准原发肿瘤剂量递增照射至 60 Gy, 能控制主癌灶的放射治疗方案。放疗结束 1~2 月, 待原发肿瘤缩小适合手术者, 二期切除。

2) 对照组: 介入化疗栓塞 2 次, 每次间隙 4 周, 再行 3D-CRT 60 Gy/30 f/6 w。放疗结束 2 月, 待原发肿瘤缩小适合手术者, 二期切除。

3) 入组对象: 大肝癌, 原发性肝癌最大径 $\leq 10$  cm, 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  $\leq 1$  cm, 门静脉主干至二级分支无癌栓, 肝功能 Child-Pugh A 级, KPS  $\geq 70$  分。

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。

### 5.2. 方案 2: 术后放疗

1) 观察组: 原发肿瘤外科切除术后, 间隙 4 周, 施行改良全肝移动条野照射 30 Gy, 控制癌旁亚临床病灶。

2) 对照组: 术后 4 周, TACE2~3 次, 每次间隙 4 周。

3) 入组对象: 小肝癌, 主体癌已切除, 癌旁亚临床病灶或肝门淋巴结  $\leq 1$  cm, 门静脉主干至二级分支无癌栓, 肝功能 Child-Pugh A 级, KPS  $\geq 70$  分。

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。

## 6. 肝癌日常临床放疗适应症: (供参考)

1) 三维适形放射治疗(3D-CRT)根治适应症: 小肝癌  $\leq 5$  cm 肝癌, 肿瘤边界清晰, 不伴癌旁亚临床病灶。

2) 一般情况好, 肿瘤局限的进展期患者,根治性放疗先用改良全肝移动条放疗 30 Gy, 再小野 3D-CRT 放射治疗至 60 Gy, 争取部分肿瘤缩小后二期切除。

3) 虽已有肝内播散但一般情况好, 无黄疸、腹水者先行改良全肝移动条野放疗 30 Gy, 视情况部分患者可缩野 3D-CRT 加量至 60 Gy。

4) 有门静脉癌栓者, 可 3D-CRT 先对准癌栓放

疗, 待癌栓缩小甚至消失时, 再视情况作改良全肝移动条野放疗。

5) 对肝门或胰周淋巴结转移, 肾上腺转移或骨转移, 放疗多有效。

6) 对肿瘤位于肝门区压迫所致的黄疸或腹水, 可 3D-CRT 对准肝门靶区精确放疗, 以解除压迫缓解症状。

7) 肝硬化不是放疗的禁忌证, 只要不是严重肝硬化伴有肝功能损害, 放疗即可进行。

8) 腹水是放疗的相对禁忌症, 如对症利尿有效, 可行改良全肝移动条野放疗, 尚有姑息性疗效;

9) 转移性肝癌先行改良全肝移动条野放疗 30 Gy, 视情况部分患者可缩野 3D-CRT 加量至 50~60 Gy。

10) 手术后、TACE 或消融治疗后, 间隙 4~8 周, 施行改良全肝移动条野照射 30 Gy, 控制亚临床病灶。

11) 弥漫型肝癌, 明显黄疸、大量腹水、肝功能严重损害者禁忌放疗。

## 7. 放疗有可能成为治疗肝癌复发的新思路成功病例分享

例 1: 康复者近照, 江门市氮肥厂工人, 国际上第 1 例肝右叶巨大肝癌(13 cm  $\times$  10 cm), 于 1987 年 9 月 23 日经术前放射治疗(改良全肝移动条野照射 30 Gy, 间隙 4 周, 再以小野对准原发肿瘤递增照射至 60 Gy), 放疗结束后 4 周, 原发肿瘤缩小至 6 cm  $\times$  6 cm, 于 1987 年 12 月 29 日二期切除成功, 无瘤健在 26 年(术前放疗术者 郑作深主任医师, 外科手术者 陈耀辉主任医师), 成为全球首先吃此螃蟹的医师。



例 2: 康复者(左 1)与作者(右 1)合照, 深圳市个体户, 国际上第 5 例右肝叶巨大肝癌, 于 1993 年 3 月 13 日经术前放射治疗缩小后, 于 1993 年 8 月 25 日二期切除, 无瘤健在 20 年。



例 3: 江门市某摩托车配件厂职工近照, 2005 年 4 月 4 日小肝癌切除术, 2007 年 9 月 12 日 CT 发现全肝多发性转移, 自主研发-施行改良全肝移动条野放射治疗 30 Gy, 随访术后 7 年(改良全肝移动条野放疗后 5 年), 带瘤生存。



## 参考文献 (References)

- [1] 张思维, 郑荣寿, 李霓等. 中国肝癌发病的趋势分析和预测[J]. 中华预防医学杂志, 2012, 46(7): 587-592.
- [2] 吴孟超, 周伟平, 潘泽西. 肝癌外科治疗新挑战[J]. 传染病信息, 2012, 25(5): 257-259, 263.
- [3] 汤钊猷. 21 世纪肝癌临床研究面临的挑战[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(4): 241-241.
- [4] 樊嘉, 潘奇, 史颖弘. 美国、亚太和中国肝癌共识比较[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(4): 346-348.
- [5] 中华人民共和国卫生部(卫办医政发[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.
- [6] 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.
- [7] 郑作深. 从临床实践看移动条野放射治疗肝癌的价值[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2009, 18(7): 672-677.
- [8] 郑作深, 叶林, 李卓永. 肝癌转移复发的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(21): 4184-4186, 4082.
- [9] W. P. Zhou, E. C. Lai, A. J. Li, et al. A prospective, randomized, controlled trial of preoperative transarterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma. *Annals of Surgery*, 2009, 249(2): 195-202.
- [10] I. S. Kim, Y. S. Lim, H. C. Lee, et al. Pre-operative transarterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma adversely affects post-operative patient outcome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2008, 27(4): 338-345.
- [11] Z. Wang, Z. Li, Y. Ji. Postoperative TACE should be recommended in the HCC treatment guidelines of the American association for the study of liver diseases. *Hepatology*, 2011, 54(4): 1489-1490.
- [12] 秦叔逵. 治疗肝细胞癌别只盯着靶向药[N]. 健康报网医学论坛, 2013-02-04.
- [13] J. V. Simone. 医学界三大真相[J]. 肿瘤时讯, 2013, 10(14): 9.
- [14] M. Shi, C. Q. Zhang, Y. Q. Zhang, et al. Micrometastases of solitary hepatocellular carcinoma and appropriate resection margin. *World Journal of Surgery*, 2004, 28: 376-381.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] H. Nishikawa, T. Inuzuka, H. Takeda, et al. A Case of advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus refractory to epirubicin that showed marked decrease in tumor markers after transcatheter arterial infusion with miriplatin. *Case Reports in Oncology*, 2011, 4(2): 327-335.
- [20] X. Y. Lu, T. Xi, W. Y. Lou, et al. Pathobiological features of small hepatocellular carcinoma: Correlation between tumor size and biological behavior. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2010, 137(4): 567-575.
- [21] M. Kojiro. Pathology. In: T. Livraghi, M. Makuuchi, L. Buscarini, Eds., *Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma*. London: Greenwich Medical Media, 1997: 35.
- [22] K. Uka, T. Aikata, M. Karikomi, et al. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, 2007, 19(3): 414-420.
- [23] H. Toyoda, Y. Fukuda, Y. Koyama, Y. Koyama, et al. Case report: Multiple systemic lymph node metastases from a small hepatocellular carcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 1996, 11(10): 959-962.
- [24] 李天然, 田嘉和. 肝癌 PET/CT 研究进展[J]. 军医进修学院, 2009, 30(2): 230-231.
- [25] 扬国仁, 王晓慧. 正电子药物显像在肝癌在诊疗中的应用进展[J]. 中国医疗器械信息, 2009, 15: 4-8.
- [26] ICRU. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. *ICRU Report 50*, 1993.
- [27] ICRU. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. *ICRU Report 62*, 1996.
- [28] 王鑫, 何少琴. 精确放疗所面对的生物学问题[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(10): 1-4.
- [29] 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.
- [30] 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.

- [31] 吴孟超, 李爱军. 应重视大肝癌的综合治疗[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(24):1657-1689.
- [32] 黄尚校, 刘敏, 梁世雄等. 283例原发性肝癌三维适形放疗的预后因素分析[J]. 中国癌症防治杂志, 2012, 4(2): 163-166.
- [33] F. Mornex, N. Girard, C. Beziat, 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. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2006, 66(4): 1152-1158.
- [34] M. T. Liu, S. H. Li, T. C. Chu, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients who had failed with or were unsuited for transcatheter arterial chemoembolization. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2004, 34(9): 532-539.
- [35] T. H. Kim, D. Y. Kim, J. W. Park, et al. Three dimensional conformal radiotherapy of unresectable hepatocellular carcinoma patients for whom transcatheter arterial chemoembolization was ineffective or unsuitable. *American Journal of Clinical Oncology*, 2006, 29(6): 568-575.
- [36] 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.
- [37] 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: 735-737.
- [38] 陈光烈. 肝动脉灌注化疗结合三维适形放疗的疗效[J]. 当代医学, 2010, 18(3): 38-39.
- [39] 任宝志, 钟立松, 袁建军等. 18F-FDG PET/CT定位三维适形放疗结合介入治疗原发性肝癌的疗效和预后分析[J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(3): 504-507.
- [40] 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.
- [41] J. Choudhury, A. J. Sanyal. Insulin resistance and the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Liver Disease*, 2004, 8(3): 575-594.