

射波刀Cyberknife治疗无法手术切除原发性肝内胆管细胞癌疗效观察

沈泽天¹, 王震², 武新虎¹, 李兵¹, 朱锡旭¹

Clinical Observation on Cyberknife Radiosurgery Treatment for Unresectable Primary Intrahepatic Cholangiocarcinoma

SHEN Zetian¹, WANG Zhen², WU Xinhui¹, LI Bing¹, ZHU Xixu¹

1. Department of Radiation Oncology, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China; 2. Department of Hyperbaric Oxygen, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China

Corresponding Author: ZHU Xixu, E-mail: simon_doctor@163.com



Abstract: Objective To report the outcomes of Cyberknife stereotactic body radiotherapy(SBRT) for patients with unresectable primary intrahepatic cholangiocarcinoma(ICC). **Methods** Twenty-eight patients with ICC were treated with Cyberknife SBRT. The median prescription dose was 45Gy(range, 36-54Gy). The prescribed radiation dosage was fractionated 3 to 5 times with a 70% to 92% isodose line. Treatment response was graded by RECIST v.1.1. The survival rate and disease control rate were compared by Kaplan-Meier analysis and toxicity was evaluated according to the Radiation Therapy Oncology Group(RTOG) Toxicity Criteria, Version 2.0. Patient records were reviewed and compared using multivariate analysis(Cox regression) to determine the factors that affected survival time of ICC patients. **Results** The median follow-up time was 16months (3-42 months). After SBRT, evaluated by CT or MRI, 3(10.7%) patients had complete response(CR), 10(35.7%) patients showed partial response(PR), 12(42.9%) patients were stable disease(SD), 3(10.7%) patients were progressive disease(PD). The local control rate(CR+PR) was 42.9% and disease control rate(CR+PR+SD) was 89.3%. Median survival time was 15 months (95%CI: 7.22-22.78). 1- and 2-year overall survival were 57.1% and 32.1%, respectively. Multivariate analysis revealed that larger tumor size, synchronous lymph node metastases and later clinical stage were associated with poorer prognosis($P<0.01$). Toxicity mainly consisted of grade 1-2. No toxicity greater than grade 3 was observed. **Conclusion** Cyberknife SBRT is safe and effective for unresectable primary ICC with acceptable toxicity.

Key words: Primary intrahepatic cholangiocarcinoma; Stereotactic body radiotherapy(SBRT); CyberKnife

摘要: 目的 观察立体定向放射治疗(SBRT)对无法手术切除原发性肝内胆管细胞癌(ICC)的疗效及不良反应。**方法** 对28例原发性ICC患者行射波刀SBRT, 给予总剂量为45 Gy (36~54 Gy), 分割3~5次, 处方剂量范围70%~92%。按照RECIST1.1标准进行实体瘤近期疗效评价, 采用Kaplan-meier方法分析生存率及疾病控制率, Cox方法进行多因素分析评价影响预后的因素, 美国放射肿瘤学协作组(RTOG 2.0)标准进行放射反应评级。**结果** 28例患者中, 完全缓解(CR)3例(10.7%), 部分缓解(PR)10例(35.7%), 无变化(SD)12例(42.9%), 进展(PD)3例(10.7%), 疾病有效率(CR+PR)为46.4%, 疾病控制率(CR+PR+SD)为89.3%。治疗后随访3~42月, 中位随访时间为16月, 1、2年生存率分别为57.1%、32.1%, 28例患者的中位生存期15月(95%CI: 7.22~22.78)。所有患者对治疗耐受良好, 不良反应轻微, 治疗不良反应主要局限于1~2级, 未出现大于3级的不良反应。多因素分析显示肿瘤直径较大、淋巴结转移、临床分期较晚可能导致较差的预后($P<0.01$)。**结论** 对于无法手术切除的原发性ICC, 射波刀SBRT疗效显著, 安全性好, 值得进一步临床推广。

关键词: 原发性肝内胆管细胞癌; 立体定向放射治疗; 射波刀

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A

收稿日期: 2014-09-26; 收稿日期: 2014-12-10

作者单位: 1. 210002 南京, 南京军区南京总医院放疗科; 2. 210002 南京, 南京军区南京总医院高压氧科

通信作者: 朱锡旭, E-mail: simon_doctor@163.com

作者简介: 沈泽天(1981-), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事肿瘤立体定向放射治疗的研究

0 引言

原发性肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)属于原发性肝癌, 其发病率仅次于肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 占原发性肝癌的10%~15%, 为第二常见

的原发性肝癌^[1]。自1973年以来,美国胆管细胞癌30年增长165%^[2]。我国缺乏这方面的报道,但临床上诊断为胆管细胞癌的患者数每年都在递增。

手术切除是ICC最有效的治疗方法,但ICC患者早期常无症状,多数患者在发现时已为晚期,丧失手术机会,只能选择非手术方法治疗,仅30%左右的患者初诊时能够接受手术切除。非手术切除的方法多种多样,如全身化疗、放射治疗、介入灌注栓塞化疗、射频消融或冷冻治疗等。由于胆管细胞癌属于乏血供肿瘤,因此,通过肝动脉栓塞等介入方法,往往不能起到阻滞肿瘤的血供,导致介入治疗效果差^[3]。放射治疗成为一种重要的选择。

肝脏是一种受呼吸运动影响较大的器官,肝脏运动给精确定位和照射造成困难,同时很多肝癌患者常合并肝硬化,正常肝组织耐受较差,如果受照体积过大、剂量过高容易造成放射性肝损伤。这些因素都限制放射治疗的进一步应用。射波刀立体定向放射治疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT),它应用呼吸同步追踪技术,引导加速器追踪运动肿瘤的位置变化,及时调整射线方向,克服了精确定位的难题,而且它还可以控制每条射线的剂量和入射角度,从而达到极佳的适形度,明显提高肝脏局部病灶的治疗剂量。尽管射波刀SBRT应用于临床已10年时间,在HCC中已经得到了很好的应用^[4-9],但鲜有应用于ICC的报道,故本研究回顾性分析射波刀立体定向放射治疗用于28例原发性ICC患者的疗效、不良反应及预后相关因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

分析2009年3月至2012年9月南京军区南京总医院射波刀治疗中心治疗的28例原发性ICC患者,男18例,女10例,年龄36~93岁,中位年龄57岁。所有患者均经肝穿刺活检病理证实,依据2010版UICC/AJCC分期制订的原发性肝癌分期标准,Ⅱ期2例,ⅢA期4例,ⅢB期15例,ⅢC期4例,ⅣA期3例。所有患者均被2位及以上普外科主任医师证实无手术适应证(包括因医学因素无法手术治疗者)。根据Child-Pugh肝功能分级,A级20例,B级8例。ECOG评分0分者16例,1分者10例,2分者2例。胰腺、肠癌相关抗原(CA19-9)升高(>37 U/ml)22例。28例患者均无远处转移及腹水。20例为初治患者,8例患者既往接受经导管

动脉化学栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)治疗失败患者。28例患者中,肝内单发病灶20例,2个病灶5例,3个病灶3例;肿瘤最大径≤5 cm者6例,5~10 cm者15例,>10 cm者7例。患者具体资料见表1。

表1 28例原发性ICC患者的一般特征及临床资料

Table1 General features and clinical data of 28 patients with primary ICC

Items	n(%)
Gender	
Male	18(64.3)
Female	10(35.7)
Age(years)	
≤60	11(39.3)
>60	17(60.7)
ECOG performance status	
0	16(57.1)
1	10(35.7)
2	2(7.2)
Child-Pugh classification	
A	20(71.4)
B	8(28.6)
Diameter(cm)	
≤5	6(21.4)
5-10	15(53.6)
>10	7(25.0)
Intrahepatic lesions	
Solitary	20(71.4)
Multiple nodules	8(28.6)
Tumor types	
Peripheral ICC	22(78.6)
Central ICC	6(21.4)
Synchronous LN metastases	
No	24(85.7)
Yes	4(14.3)
CA19-9(U/ml)	
≤37	6(21.4)
37-600	8(28.6)
>600	14(50.0)
TACE	
Yes	8(28.6)
No	20(71.4)
TNM stage	
Ⅱ	2(7.1)
ⅢA	4(14.3)
ⅢB	15(53.6)
ⅢC	4(14.3)
ⅣA	3(10.7)

Notes: ICC: intrahepatic cholangiocarcinoma; TACE: transarterial chembolization

治疗前所有患者都完成相关检查(包括头颅MRI、胸腹部CT、心电图、血常规、血生化、肿瘤标志物等),放疗科医生、普通外科医生、介入科医师、病理科医师和肿瘤内科医生对其病情进行综合评估,治疗前与患者或其家属签署CyberKnife治疗的知情同意书。

1.2 金标植入术

28例患者均采用美国Accuray公司生产的CyberKnife SRS系统治疗。所用患者全部采用呼吸同步追踪技术(RTS)治疗,治疗前均需在CT引导下通过19G的穿刺针将3~6枚金标(gold seed fiducial)植入肿瘤内部或周边,每颗金标之间最小距离应>2 cm,角度应>15°。植入后2 h内进行CT平扫观察金标是否在位置及有无出血表现,在植入金标7~10天进行CT扫描,此时金标周围局部出血、水肿消退,植入的金标位置相对稳定而不再移动。

1.3 定位与靶区勾画

患者取仰卧位,带上固定体部的真空垫,进行螺旋CT扫描,定位分三期扫描(动脉期、静脉期、平衡期),CT层厚为1 mm,扫描范围为肝脏病灶及病灶上下15 cm范围。GTV为在CT上勾画出的肿瘤体积,PTV在CTV基础上外放5 mm用以克服计划不确定性及同步呼吸追踪所产生的误差,处方剂量要求覆盖100%的GTV,PTV要求大于95%处方剂量。

1.4 治疗过程

28例患者全部采用同步呼吸追踪技术,根据影像追踪定位系统对患者体位进行修正,使患者体位与CT模拟定位时一致。同时在治疗过程中此系统仍不断地对患者体位进行修正,以减少患者有意识或无意识的移动所造成的误差,治疗前通过呼吸追踪器持续检测到放置在患者胸前的红外发生器的位置变化建立动态的呼吸节律,同时在呼吸节律的不同时间点采集kV级X线数字影像,以获取金标(肿瘤)位置和呼吸节律的动态关系模型,利用呼吸模型引导加速器追踪肺部病灶进行动态照射。病灶的处方剂量为36~54 Gy(中位剂量45 Gy),分割次数3~5次,1次/天(周六、日休息),总治疗天数为3~7 d(中位4 d)。治疗过程中大约有130条射束经过2~3个准直器(大小20~60 mm)中射出,中位治疗

时间80 min(40~190 min),平均剂量率为380 MU/min,具体剂量学指标见表2,治疗计划见图1,在治疗过程中出现的恶心、呕吐、乏力、纳差等并发症时作相应的止吐、脱水、改善食欲等对症处理。

1.5 随访与评价

表2 28例ICC射波刀SBRT治疗的剂量学指标

Table2 Dosimetric index of CyberKnife SBRT on 28 ICC patients

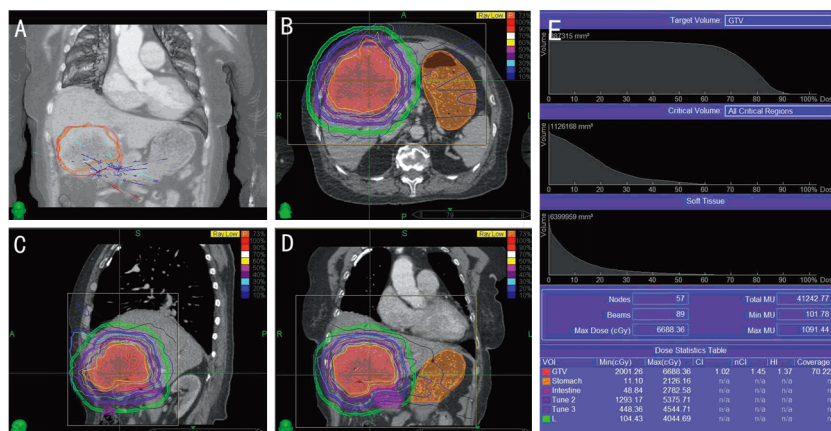
Items	Median(range)
Gross tumor volume(cc)	267.4(43.4-1302.8)
Prescription dose(Gy)	45(36-54)
Dose per fraction (Gy)	15(10-18)
Biological equivalent dose(BED)	112.5(79.2-151.2)
Coverage(%)	92(85-100)
Number of beams (median)	136(45-284)
Prescription isodose line(%)	78(72-90)

Notes: SBRT: stereotactic body radiotherapy

射波刀SBRT治疗1月后行腹部增强CT或MRI扫描,复查影像学检查及肝功能、甲胎蛋白(CA19-9)、血常规等。观察病灶变化及有无放射性损伤,评价近期疗效,此后每3月随访1次,随访截至2012年9月。评价的终点是肿瘤局部控制率、1、2年生存率和放射性损伤的发生。按照RECIST1.1标准^[10]对实体肿瘤的局部疗效进行评判。结果由2名经验丰富的放射科主任医师独立阅片评价,如果意见有分歧时,予集体阅片并达成共识。疾病有效率(RR)为(CR+PR),疾病控制率(DCR)为(CR+PR+SD),生存期(OS)是从射波刀SBRT治疗开始直至死亡或失访的时间。生存时间以开始射波刀SBRT治疗为起点,随访截止日期为2012年9月1日。毒性评价采用美国放射肿瘤学协作组(RTOG 2.0)标准进行放射反应评级,共随访3~42月,中位随访时间16月。

1.6 统计学方法

采用SPSS13.0统计软件进行统计分析, Ka-



A: multiple pencil beams delivered by CyberKnife converging at tumour target. Isodose curves; B: axial view; C: sagittal view; D: coronal view. Tumour target volume was surrounded by red line. White line was the 70% isodose line, peach blossom line was the 50% isodose line, and light blue line was the 20% isodose line; E: the relevant parameters of the treatment planning

图1 1例患者射波刀SBRT治疗计划的剂量学指标

Figure1 Dosimetric index of CyberKnife SBRT treatment on one patient

plan-meier方法分析生存率及疾病控制率,生存曲线比较应用Log rank方法进行显著性检验。多因素分析采用Cox回归模型进行分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 局部控制率

通过中位16月随访,28例患者中,3例CR占10.7%,10例PR占35.7%,12例SD占42.9%,3例PD占10.7%,疾病有效率RR(CR+PR)为46.4%,疾病控制率DCR(CR+PR+SD)为89.3%,其中1例疗效见图2。亚组单因素分析显示:生物等效剂量(BED) >100 Gy组与 ≤ 100 Gy组相比,局部控制率和疾病控制率高;肿瘤直径 ≤ 5 cm组的局部控制率和疾病控制率比 >5 cm组高;单发肿瘤的局部控制率和疾病控制率比多发肿瘤组高,见表3。

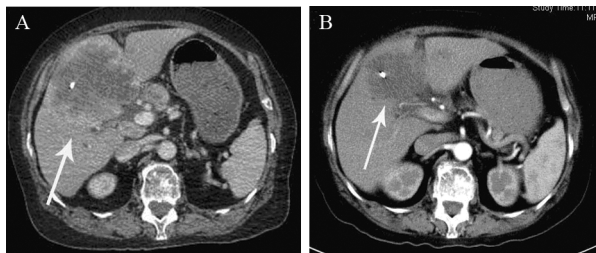


图2 1例患者射波刀治疗前、后1月病灶大小比较
Figure2 Comparison of lesion size before CyberKnife treatment with that at one month after treatment

表3 射波刀SBRT治疗28例局部晚期ICC的局部疗效情况

Table3 Local outcome of Cyberknife on 28 patients with locally advanced ICC [n (%)]

Subgroup	n	RR(%)	DCR(%)
Total	28	46.4(13/28)	89.3(25/28)
Tumor Types			
Peripheral ICC	22	45.5(10/22)	90.9(20/22)
Central ICC	6	50.0(3/6)	83.3(5/6)
Diameter (cm)			
≤ 5	6	66.7(4/6)	100.0(6/6)
>5	22	40.9(9/22)	86.4(19/22)
Intrahepatic lesions			
Solitary	20	50.0(10/20)	95.0(19/20)
Multiple nodules	8	37.5(3/8)	75.0(6/8)
TACE			
Yes	8	50.0(4/8)	87.5(7/8)
No	20	45.0(9/20)	90.0(18/20)
BED(Gy)			
≤ 100	7	28.6(2/7)	57.1(4/7)
>100	21	52.4(11/21)	100.0(21/21)

2.2 生存结果及预后因素

随访3~42月中,28例患者的中位生存时间为15月(95%CI: 7.22~22.78月),1年总生存率为57.1%,2年生存率32.1%,见图3。多因素分析结果显示,肿瘤直径、是否有淋巴结转移、临床分期是独立的预后因素,肿瘤直径 <5 cm、无淋巴结转移、临床分期较早可以获得更高的生存率($P<0.01$),见表4。

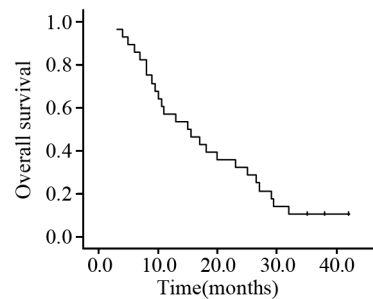


图3 ICC射波刀SBRT治疗后的总生存曲线

Figure3 Overall survival curve of patients with ICC treated with Cyberknife SBRT

表4 28例患者总生存率的预后因素

Table4 Prognostic factors for overall survival of 28 patients

Variables	P	HR	95%CI for HR	
			Lower	Upper
Gender	0.652	0.765	0.238	2.454
Age	0.381	2.139	0.390	11.729
ECOG performance status	0.150	0.453	0.154	1.331
Child-Pugh classification	0.964	1.042	0.170	6.390
Diameter	0.012	5.444	1.446	20.491
Intrahepatic lesions	0.143	2.433	0.740	7.995
Tumor location	0.495	1.059	0.898	1.250
Synchronous LN metastases	0.002	0.018	0.001	0.228
CA19-9	0.389	0.999	0.998	1.001
TNM stage	0.022	2.096	1.111	3.954
TACE	0.064	9.686	0.872	107.536

2.3 不良反应

治疗的主要不良反应包括:轻度的乏力、厌食、恶心、呕吐,轻度的肝酶升高和骨髓抑制,见表5。28例患者中1例患者于治疗后6月发生3度消化道溃疡(胃窦溃疡,经胃镜证实),4例患者治疗后出现3度肝酶升高,3例患者出现3度骨髓抑制,未见大于3度不良反应,全组患者放射性肝炎表现不明显。所有不良反应均经对症治疗后好转,没有治疗相关死亡发生。

3 讨论

外科手术一直被认为是ICC首选的治疗手段,也是唯一的根治方法,但就诊时大多数患者已失

表5 28例患者治疗相关急性反应 [n(%)]
Table5 Side effects of 28 patents with ICC in the treatment of CyberKnife SBRT [n(%)]

RTOG Toxicity	0	1	2	3	4
Common reaction					
Fatigue	21	4	3	0	0
Lethargy	21	5	2	0	0
Pleural effusion	25	2	1	0	0
Gastrointestinal					
Nausea	16	8	3	1	0
Anorexia	14	10	2	2	0
Vomiting	20	5	2	1	0
Duodenal ulcer	26	2	0	0	0
Gastric ulcer	24	2	1	1	0
Hepatic					
ALT	19	3	4	2	0
AST	16	5	6	1	0
Albumin	20	1	6	1	0
ALP	22	2	3	1	0
Bilirubin	20	2	4	2	0
Bone Marrow					
WBC	17	7	3	1	0
HBC	22	3	2	1	0
PLT	15	10	2	1	0

去了手术机会。肝动脉化疗栓塞和射频治疗有一定疗效，但因ICC的特殊性（纤维化、乏血供、肿瘤体积较大）限制了它们的应用。当前，分次化疗±局部治疗是无法手术ICC患者的常用治疗方法，放射治疗是局部治疗的重要组成部分。虽然常规放疗在ICC治疗中取得一定的效果^[11-13]，但对于ICC的疗效仍有待提高，需提高局部肿瘤剂量、降低周围正常组织反应。SBRT治疗模式的出现很好地弥补了常规放疗的不足。

Tse等^[14]报道了SBRT治疗原发性肝癌的Ⅰ期临床研究，共治疗41例患者（HCC31例，ICC10例），给予剂量为24~54 Gy（中位36 Gy），分割6次完成，对于HCC而言，中位生存期11.7月（95%CI：9.2~21.6月），对于ICC而言，中位生存期15月（95%CI：6.5~29.0月），没有大于3级的治疗相关不良反应发生，5例患者出现3度肝酶升高，2例ICC患者在治疗过程中出现一过性的胆道梗阻症状。7例患者（5例HCC，2例IHC）肝功能从Child-Pugh A级降到B级。随后，Kopek等^[15]报道使用SBRT治疗27例（26例肝门区、1例肝内）不能手术胆管细胞癌的临床结果，给予45 Gy分割3次，中位随访时间5.4年，中位PFS 6.7月，中位OS 10.6月，因高剂量点靠近十二指肠，6例患者出现十二指肠溃疡，3例出现十二指肠狭窄。Barney等^[16]报道了SBRT治疗10例进展期胆管细胞癌，共12个病灶，其中6例为原发、6例为复发，给予中位剂量55 Gy（45~60 Gy），中位随访时间14月（2~26月），局部控制率100%，6和12

月生存率为83%和73%。最常见的早期反应为2度恶心、呕吐（n=5）以及腹部疼痛（n=2），晚期反应包括2度腹部疼痛（n=3），3度胆道狭窄（n=1），最严重的一例出现肝功能衰竭。Dewas等^[17]报道了射波刀SBRT治疗120例患者，153个病灶，72例肝转移（99个病灶），42例HCC（48个病灶），6例ICC，剂量27~45 Gy（中位剂量45 Gy），等剂量线80%，中位随访时间15月，1、2年局部控制率分别为84%和74.6%，多因素分析显示，病灶大小（<50 mm）、GTV<100 cc、PTV<200 cc和两个治疗因素（总剂量45 Gy，单次15 Gy）可以获得更好的局部控制率。上述文献存在的不足是没有对不良反应进行评估。

结合文献报道，初步提示SBRT治疗ICC是安全的，局部控制率为70%~100%，本研究纳入的28例患者，其中3例CR，10例PR，3例SD，12例PD，3例病情进展的患者病灶本身缩小达到PR和SD，但患者发生远处转移。总有效率达46.4%，疾病控制率达89.3%。局部控制率和文献报道的相似，提示SBRT对ICC局部控制率较高，即使对于之前做过TACE治疗的患者也是如此。因研究中，病灶>5 cm占78.6%，>10 cm占25%，故在随访过程中大肿瘤中心坏死，影响有效率，导致CR+PR的患者较少。此外，60.7%患者年龄在60岁以上，体质较差，瘤体较大，不愿接受手术治疗，部分患者多次TACE局部病灶未控制，继而选择SBRT治疗；受患者年龄、体质状态、病灶范围及位置等因素的影响，仅给予姑息性治疗剂量。本研究发现，BED≥100 Gy组的局部控制率和有效率较高，提示BED可能是影响SBRT治疗效果的重要因素，这与文献^[18]结果相似。值得注意的是，CyberKnife SBRT治疗无法手术的ICC的总剂量、分割次数、单次剂量及间隔时间尚无统一标准，仍在探索之中。

本研究入组的28例患者，通过观察分析，中位生存时间为15月，1年总生存率为57.1%，2年生存率32.1%，和文献相比，持平或略高。通过多因素分析显示，影响ICC长期生存的主要因素是肿瘤直径、是否有淋巴结转移、临床分期，这些因素均是和肿瘤的负荷和病期早晚有关，由肿瘤的本身生物学特点决定。肿瘤直径较大、临床分期较晚的患者，一方面肿瘤体积较大，周围包绕正常组织较多，导致剂量分布不均，产生了剂量冷点；另一方面瘤体内部血供在ICC的基础上更差，存在大量的坏死、乏氧组织，导致对放疗产生耐受，即使是大剂量放疗仍很难克服；更重要

的是,较差的分期,往往意味着容易出现远处转移,从而影响了预后。

本研究多因素分析结果显示,是否接受TACE治疗有提高射波刀治疗ICC生存率趋势,尽管还不是一种独立的预后因素($P=0.064$),但提示接受TACE治疗的患者进行SBRT治疗可以取得更好的生存。在以往研究中,一些学者报道无法手术的富含血管的ICC配合TACE治疗可以提高生存^[19-20],所以今后的研究要找出何种ICC适合接受TACE治疗。

肝脏肿瘤会随着呼吸运动,射波刀SBRT同步呼吸追踪治疗肿瘤,因单次剂量较大,所以在临床实践中,我们极为严格地限制了周围正常组织的受照射剂量(胃、十二指肠、右肾)。通过临床观察,射波刀SBRT治疗主要不良反应为轻度的乏力、厌食、恶心、呕吐,轻度的肝酶升高和骨髓抑制,经过积极对症处理后均好转并恢复正常,通过超过两年的观察时间,无Ⅲ级以上的远期放射治疗相关毒性的发生,提示治疗上相对安全。

总之,本研究是一个小样本的回顾性研究,可能影响研究结果的可靠性。在今后的研究中,我们要进一步扩大样本量,同时和常规放疗进行随机对照研究,进一步验证SBRT治疗ICC的有效性和安全性。

参考文献:

- [1] Aljiffry M, Abdullelah A, Walsh M, *et al.* Evidence-based approach to cholangiocarcinoma: a systematic review of the current literature[J]. J Am Coll Surg, 2009, 208(1): 134-47.
- [2] Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, *et al.* Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase?[J]. J Hepatol, 2004, 40(3): 472-7.
- [3] Ikai I, Arii S, Okazaki M, *et al.* Report of the 17th nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan[J]. Hepatol Res, 2007, 37(9): 676-91.
- [4] O'Connor JK, Trotter J, Davis GL, *et al.* Long-term outcomes of stereotactic body radiation therapy in the treatment of hepatocellular cancer as a bridge to transplantation[J]. Liver Transpl, 2012, 18(8): 949-54.
- [5] Louis C, Dewas S, Mirabel X, *et al.* Stereotactic radiotherapy of hepatocellular carcinoma: preliminary results[J]. Technol Cancer Res Treat, 2010, 9(5): 479-87.
- [6] Dewas S, Bibault JE, Mirabel X, *et al.* Prognostic factors affecting local control of hepatic tumors treated by Stereotactic Body Radiation Therapy[J]. Radiat Oncol, 2012, 7: 166.
- [7] Bibault JE, Dewas S, Vautravers-Dewas C, *et al.* Stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: prognostic factors of local control, overall survival, and toxicity[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e77472.
- [8] Huang WY, Jen YM, Lee MS, *et al.* Stereotactic body radiation therapy in recurrent hepatocellular carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 84(2): 355-61.
- [9] Choi BO, Choi IB, Jang HS, *et al.* Stereotactic body radiation therapy with or without transarterial chemoembolization for patients with primary hepatocellular carcinoma: preliminary analysis[J]. BMC Cancer, 2008, 8: 351.
- [10] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-47.
- [11] Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, *et al.* Consideration of the role of radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective analysis of 75 patients[J]. Cancer J, 2006, 12(2): 113-22.
- [12] Chen YX, Zeng ZC, Tang ZY, *et al.* Determining the role of external beam radiotherapy in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective analysis of 84 patients[J]. BMC Cancer, 2010, 10: 492.
- [13] Shinohara ET, Mitra N, Guo M, *et al.* Radiation therapy is associated with improved survival in the adjuvant and definitive treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 72(5): 1495-501.
- [14] Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, *et al.* Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(4): 657-64.
- [15] Kopek N, Holt MI, Hansen AT, *et al.* Stereotactic body radiotherapy for unresectable cholangiocarcinoma[J]. Radiother Oncol, 2010, 94(1): 47-52.
- [16] Barney BM, Olivier KR, Miller RC, *et al.* Clinical outcomes and toxicity using stereotactic body radiotherapy (SBRT) for advanced cholangiocarcinoma[J]. Radiat Oncol, 2012, 3, 7: 67.
- [17] Dewas S, Bibault JE, Mirabel X, *et al.* Prognostic factors affecting local control of hepatic tumors treated by stereotactic body radiation therapy[J]. Radiat Oncol, 2012, 10, 7: 166.
- [18] van der Voort van Zyp NC, Prévost JB, Hoogeman MS, *et al.* Stereotactic radiotherapy with real-time tumor tracking for non-small cell lung cancer: clinical outcome[J]. Radiother Oncol, 2009, 91(3): 296-300.
- [19] Herber S, Otto G, Schneider J, *et al.* Transarterial chemoembolization (TACE) for inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2007, 30(6): 1156-65.
- [20] Kim JM, Yoon HK, Sung KB, *et al.* Transcatheter arterial chemoembolization or chemoinfusion for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: clinical efficacy and factors influencing outcomes[J]. Cancer, 2008, 113(7): 1614-22.

[编辑: 邱颖慧; 校对: 刘红武]