

适形调强与容积旋转调强技术对局部晚期非小细胞肺癌临床效果比较

李丹明¹, 王黎², 王沛沛¹, 孙新臣¹

(1.南京医科大学第一附属医院, 江苏 南京 210029; 2.南京建邺医院, 江苏 南京 210019)

摘要: [目的] 比较局部晚期非小细胞肺癌(NSCLC)常规静态调强(step-and-shoot intensity-modulated radiation therapy, sIMRT)和容积旋转调强(volumetric modulated arc therapy, VMAT)的临床效果。[方法] 回顾性分析 68 例分别行 IMRT 和 VMAT 的 NSCLC 患者资料, IMRT 组 38 例, VMAT 组 30 例。比较两组患者的近期、远期疗效及急性不良反应。[结果] IMRT 组和 VMAT 组的有效率分别为 76.3% 和 80.0%。除放射性食管损伤外($P=0.045$), 其他急性不良反应两组均无显著性差异($P>0.05$)。IMRT 组和 VMAT 组中位 OS 分别为 23.0 个月(95%CI: 20.4~25.5)和 24.3 个月(95%CI: 21.6~26.9); PFS 分别为 15.5 个月(95%CI: 13.5~17.6)和 16.2 个月(95%CI: 13.5~18.9); 局部复发时间分别为 17.1 个月(95%CI: 14.6~19.6)和 18.4 个月(95%CI: 15.8~21.1); 远处转移时间分别为 20.3 个月(95%CI: 17.5~23.1)和 20.8 个月(95%CI: 17.5~24.1), 差异均无统计学意义($P>0.05$)。[结论] VMAT 能够获得与 IMRT 相同的临床疗效, 且可降低放射性食管损伤的发生率。

关键词: 非小细胞肺癌; 容积旋转调强; 适形调强放疗

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2016)09-0742-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.09.A015

Comparison of Clinical Effect of Step-and-shoot Intensity Modulated Radiotherapy and Volumetric Modulated Arc Therapy for Locally Advanced Non-Small Cell Cancer

LI Dan-ming¹, WANG Li², WANG Pei-pei¹, et al.

(1. The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China;

2. Jianye Hospital of Nanjing, Nanjing 210019, China)

Abstract: [Purpose] To compare the clinical effect of step-and-shoot intensity modulated radiotherapy(sIMRT) and volumetric modulated arc therapy(VMAT) for locally advanced non-small cell lung cancer(NSCLC). [Methods] The data of 68 cases with advanced NSCLC received IMRT($n=38$) or VMAT ($n=30$) were included and analyzed retrospectively. The short-term and long-term clinical efficacy and acute toxicity between the two groups were evaluated. [Results] The total efficacy for IMRT and VMAT group was 76.3% and 80.0% respectively. Except for radiation esophagitis ($P=0.045$), there was no significant difference for acute toxicity between the two groups ($P>0.05$). The median time to OS for IMRT and VMAT group were 23.0 months(95%CI: 20.4~25.5) and 24.3 months(95%CI: 21.6~26.9) respectively, the median time to PFS was 15.5 months(95%CI: 13.5~17.6) and 16.2 months (95%CI: 13.5~18.9), the median time of local-regional recurrence (LRR) was 17.1 months(95%CI: 14.6~19.6) and 18.4 months(95%CI: 15.8~21.1), the median time of distant metastasis(DM) was 20.3 months(95%CI: 17.5~23.1) and 20.8 months(95%CI: 17.5~24.1) respectively, there were no statistical differences between two groups for above 4 indexes(all $P>0.05$). [Conclusion] VMAT achieves the same clinical efficacy as IMRT and can reduce the incidence of radiation esophagitis in locally advanced NSCLC.

Key words: non-small cell cancer; volumetric modulated arc therapy; intensity-modulated radiation therapy

同步放化疗已成为非小细胞肺癌的标准治疗方式, 容积旋转调强(volumetric modulated arc therapy,

VMAT) 为美国瓦里安公司提供的一种放疗技术, 它利用单弧或多弧, 通过优化机架旋转的角度, 同时调整多叶光栅(multi-leave collimators, MLC)的形状以及输出剂量率, 对靶区进行强度调制, 研究表明^[1]: 与传统的固定野调强放疗(intensity-modulated radiation

收稿日期: 2016-01-10; 修回日期: 2016-04-01

基金项目: 江苏省第十二批六大人才高峰项目(WSW-024)

通讯作者: 孙新臣, E-mail: llddy1976@126.com

therapy, IMRT)相比, VMAT 具有适形度高、危及器官受照射剂量小、机器跳数少、治疗时间短等优点。目前两种调强方法对非小细胞肺癌近期和远期临床效果的研究尚少见报道。本研究通过回顾性方法比较 VMAT 及 IMRT 两种放疗技术对非小细胞肺癌放疗效果的差异, 以及临床治疗过程中急慢性不良反应的发生率。

1 材料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析江苏省人民医院放射治疗科 2012 年 5 月至 2015 年 5 月收治的未行手术的 68 例 II A~III B 期(TNM 分期第 7 版)NSCLC 患者, 发病年龄 46~71 岁, 中位年龄 54.5 岁。所有患者均取得细胞学或病理学诊断, KPS ≥ 70 分。IMRT 组 38 例, VMAT 组 30 例。两组患者一般资料比较见表 1。

Table 1 The characteristics of patients with NSCLC

Characteristics	IMRT	VAMT	χ^2	P
Gender			0.020	0.889
Male	26	21		
Female	12	9		
Age(years)			—	—
Range	46~75	48~72		
Median	58	55		
KPS score			1.200	0.549
70	6	4		
80	27	19		
90	5	7		
Pathological types			0.152	0.927
Squamous carcinoma	30	24		
Adenocarcinoma	6	5		
others	2	1		
Clinical stage			1.010	0.799
II A	7	4		
II B	5	3		
III A	16	12		
III B	10	11		
Concurrent chemotherapy			0.136	0.712
Yes	25	21		
No	13	9		
Location			0.397	0.820
Central	20	18		
Peripheral	13	9		
Others	5	3		

1.2 放疗定位

全部患者采用取仰卧位, 双手交叉上举置于前额部, 采用体膜固定; 利用 CT 室两侧墙和顶墙的激光灯在患者体表与体膜、体膜与治疗床处标记相对位置; 平静呼吸下利用模拟机进行扫描, 层厚 5 mm。扫描范围: 胸部及颈部, 包括全肺及纵隔。将 CT 图像传送至治疗计划工作站。

1.3 靶区勾画

根据 ICRU50 号报告规定确定靶体积, 大体肿瘤体积(gross tumor volume, GTV)包括原发灶及纵隔内任何一个直径 $>1\text{cm}$ 的淋巴结。在 GTV 勾画中要同时应用 CT 的纵隔窗和肺窗, 靠近肺内的病变应用肺窗进行边缘勾画。临床靶体积 (clinical target volume, CTV) 在 GTV 的基础上向四周外扩 6~8mm, 转移淋巴结 GTV 不外扩而直接作为 CTV。计划靶体积(planning target volume, PTV)依据肿瘤的部位结合模拟定位机测定的呼吸动度在 CTV 的基础上外扩边缘, 转移淋巴结外扩 5~8mm, 原发肿瘤外扩 10~15cm。

1.4 放疗计划

IMRT 计划: 将图像传输至计划设计工作室, 放射物理师采用医科达 Precise-Plan 完成调强放疗计划后医生确认计划。采用 5~7 野共面调强放疗, 靶区剂量要求是至少 90%等剂量曲线覆盖 99%的 PTV, PTV 内部剂量差异为 $+7\%$, 危及器官剂量限制为: 脊髓最大剂量点 45 Gy, 心脏 $V_{40} \leq 20\%$, 双肺 $V_{20} \leq 25\%$, 食管最大剂量 45Gy; 照射剂量和方法: 60Gy, 2Gy/次。对锁骨区有淋巴结转移, 加照有转移灶侧的锁骨上区, 加量至 $D_{164}\text{Gy}$ 。

VMAT 计划: 根据报道^[2], 采用旋转拉弧式适形技术, 沿顺时针方向旋转, 共拉 1~2 个弧, VMAT 计划危及器官剂量限制同 IMRT 计划。

1.5 化疗方案

鳞癌: 吉西他滨+顺铂(GP): GEM $1\text{g}/\text{m}^2(\text{d}_1, \text{d}_8)$ + DDP $75\text{mg}/\text{m}^2(\text{d}_1)$, 静滴; 紫杉醇+顺铂(TP): PTX $175\text{g}/\text{m}^2(\text{d}_1)$ + DDP $75\text{mg}/\text{m}^2(\text{d}_1)$, 静滴; 多西紫杉醇+顺铂(DP): DOC $75\text{g}/\text{m}^2(\text{d}_1)$ + DDP $75\text{mg}/\text{m}^2(\text{d}_1)$, 静滴。腺癌: 培美曲塞+顺铂(MP): MTA $500\text{g}/\text{m}^2(\text{d}_1)$ + DDP $75\text{mg}/\text{m}^2(\text{d}_1)$, 静滴。以上方案根据患者病情化疗 4~6 个周期; 化疗前给予患者常规止吐、保肝肾功能及相应的预处理。

1.6 疗效及毒副反应评价

通过门诊和电话方式进行随访,放疗结束后2个月进行近期疗效评价,疗效评价根据WHO标准^[3],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD);远期疗效包括总生存率(overall survival, OS),无进展生存率(progression-free survival, PFS),远处转移率(distant metastatic rate, DMR)和局部复发率(loco-regional recurrence, LRR)。放疗副反应分别按RTOG早期放射反应评价标准和EORTC晚期放射反应评价标准评定:其中急性放射肺损伤为放疗后90d以内,急性放射性食管损伤为放疗后4~6周内,余急性放射性损伤均在放疗期间进行评定。

1.7 统计学处理

采用SPSS17.0统计软件进行分析,两组间计数资料比较采用 χ^2 检验,OS、PFS、DM和LRR的比较采用Kaplan-Meier的Log-Rank检验进行分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 近期疗效

末次随访时间为2015年5月30日,随访率为100%,中位随访18.55个月(5.5个月~29.0个月)。全组68例患者中有27例出现远处转移,37例出现复发,22例死亡。

IMRT组CR为18.4%(7/38),PR为57.9%(22/38),SD为18.4%(7/38),PD为5.3%(2/38),有效率(CR+PR)为76.3%(29/38);VMAT组CR为23.3%(7/30),PR为56.7%(17/30),SD为16.7%(5/30),PD为3.3%(1/30),有效率(CR+PR)为80.0%(24/30);VMAT组有效率略高于IMRT组,但差异无统计学意义($\chi^2=0.132, P=0.716$)。

2.2 急性不良反应

sIMRT组的放射性食管损伤、放射性肺损伤、恶心呕吐、白细胞减少、血小板减少及贫血的发生率分别为81.6%、65.8%、73.7%、71.1%、63.2%和68.4%,VMAT组分别为50.0%、73.3%、53.3%、66.7%、46.7%和73.3%,除放射性食管损伤外($P=0.045$),两组其他不良反应差异均无统计学意义($P>0.05$)。见Table 2。

2.3 远期疗效

2.3.1 两组OS和PFS比较

IMRT组和VMAT组的中位OS时间分别为23.0个月(95%CI:20.4~25.5)和24.3个月(95%CI:21.6~26.9),差异无统计学意义($\chi^2=0.482, P=0.487$);IMRT组和VMAT组的中位PFS分别为15.5个月(95%CI:13.5~17.6)和16.2个月(95%CI:13.5~18.9),差异无统计学意义($\chi^2=0.141, P=0.707$)。见Figure 1。

2.3.2 两组LRR和DMR比较

IMRT组和VMAT组的中位LRR时间分别为17.1个月(95%CI:14.6~19.6)和18.4个月(95%CI:15.8~21.1),差异无统计学意义($\chi^2=0.640, P=0.424$);IMRT组和VMAT组的中位DM时间分别为20.3个月(95%CI:17.5~23.1)和20.8个月(95%CI:17.5~24.1),差异无统计学意义($\chi^2=0.017, P=0.896$)。见Figure 2。

3 讨 论

VMAT放疗是通过在持续不间断出射线束的同时动态调节治疗机机架的运动速度、照射剂量率、照射野的形状及准直器的角度来增加治疗的自由度,生成高度适形的剂量分布^[5]。

以肺癌为对象的多项研究也证实上述观点,但结论却不相同。Valakh等^[6]对VMAT在早期中心型肺癌的应用进行了文献回顾,放疗剂量为52.5Gy/15次,结果证实:所有三个计划的肺照射剂量均在可接

Table 2 Comparison of acute toxicity in patients with NCLNC between two groups

Acute toxicity	IMRT					VMAT					χ^2	P
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV		
Radiation esophagitis	7	20	7	4	0	15	10	4	1	0	8.031	0.045
Radiation pneumonitis	13	17	5	3	0	8	16	4	2	0	0.599	0.897
Vomit	10	20	6	2	0	14	8	6	1	1	6.289	0.179
Leukopenia	11	14	9	4	0	10	13	5	2	0	0.966	0.809
Thrombocytopenia	14	12	11	1	0	16	10	3	1	0	4.001	0.261
Anemia	12	17	7	2	0	8	14	7	1	0	0.489	0.921

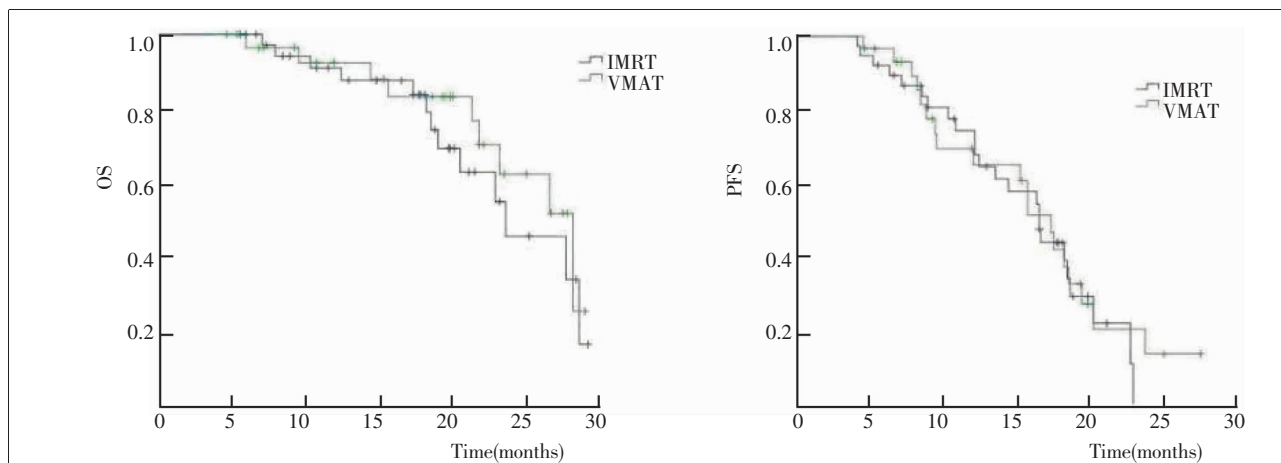


Figure 1 Comparison of OS and PFS in patients with NSCLC between the two groups

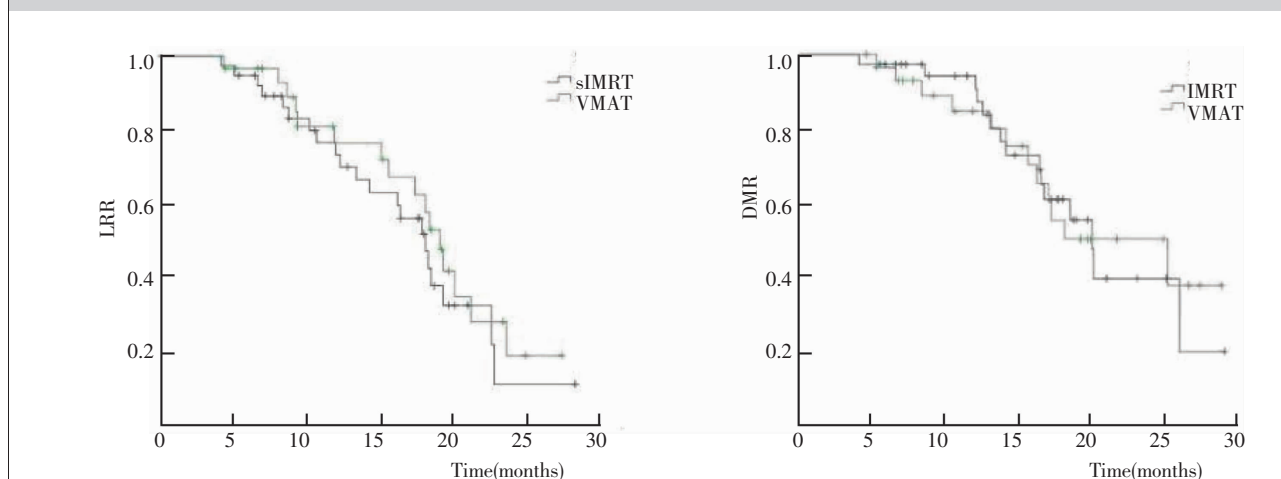


Figure 2 Comparison of LRR and DMR in patients with NSCLC between the two groups

受范围之内,单弧共面 360°VMAT(360-VMAT)计划与 IMRT 计划和同侧部分弧 VMAT(180-VMAT)计划相比,360-VMAT 有最高的剂量均匀度,180-VMAT 有最低的剂量适形度,与 IMRT 相比,360-VMAT 和 180-VMAT 均减少了食管的受照剂量,而 IMRT 肺照剂量最低。Ahmad 等^[7]对 9 例早期肺癌行 SBRT (stereotactic body radiotherapy) 和 VMAT 计划进行了剂量学对比,结果发现 SBRT 计划平均角度为 7.2 度(6~9 度),时间为 5.4min(3.6~11min),VMAT 计划平均有 2.8 道弧(2~3)和 4.0min(2.2~6.0min),VMAT 的 D95 比 IMRT 增加 2.68% (1.24%~5.73%),D99 增加 3.65%(0.88%~8.77%),而 VMAT 危及器官的受照射剂量较低,脊髓的 Dmax 平均减少达 24.1%,食管的平均剂量减少 22.1%,肺 V20 减少 16.3%,VMAT 的 3mm 的 γ 通过率为 99.8%(99.2%~100%),与 IMRT

比较相差了 3%。这表明在相同的 γ 通过率下,采用 VMAT 方法行 SBRT 的靶区的剂量覆盖、正常组织的受照剂量及传输时间明显优于 IMRT。Hegi-Johnson 等^[8]研究也证实了上述观点。

Rousseau 等^[9]比较 10 例 NSCLC 患者 VMAT 和适形放疗 (conformal radiotherapy, CR) 计划后发现: PTV 的 Dmax、Dmin 和 Dmean 相近,而 VMAT 的适形指数(conformity index, CI)提高了 60%,VMAT 和 CR 计划肺的 Dmean 分别是 $14.1 \pm 5.2\text{Gy}$ 和 $12.2 \pm 4.5\text{Gy}$, V30 分别是 $20\% \pm 8\%$ 和 $14\% \pm 5\%$, V20 分别是 $24\% \pm 11\%$ 和 $20\% \pm 10\%$,具有明显差异,CR 计划全身的 Dmean 明显降低 9%,V5 高于 VMAT 计划 13%,V10 和 V15 相近。高于 20Gy 以上的体积 CR 计划明显高于 VMAT。Jiang 等^[10]对 12 例局部晚期肺癌的单弧和部分弧 VMAT (single/partial-arc

VMAT,SA/PA-VMAT) 与 IMRT 计划的比较后发现:虽然 PTV 的 Dmax、Dmin 和 Dmean 两者相近,但 SA-VMAT 表现出剂量分布的优势,对于对侧肺,SA/PA-VMAT 计划较 IMRT 的 V5/10 高,而 V20/30 低,PA-VMAT 改善对侧肺 V20、V30 和肺平均剂量(mean lung dose,MLD)更为明显,而机器跳数(monitor units,MUs)VMAT 计划特别是 PA-VMAT 明显减少,治疗时间明显缩短。Zhang 等^[11]分析 125 例 NSCLC 患者,IMRT 组(n=65)与 VMAT 组(n=60)比较发现:IMRT 计划的均匀性指数(homogeneity index,HI)明显高于 VMAT,两组 CI 无差异,VMAT 组总肺的 V5 和 V10 明显高于 IMRT 计划,而 VMAT 组的 V20、V30 和 V40 低于 IMRT,V15 和 V20 两组无差异。IMRT 计划的 MUs 比 VMAT 减少 4.2%,作者认为 IMRT 计划对于肺功能较差的患者较为适用,VMAT 则多用于肺功能正常患者。蒋军等^[2]对 14 例Ⅲ期 NSCLC 患者的研究发现:VMAT 在 CI 方面明显优于 3D-CRT;在肺的 V5,3D-CRT 明显优于 VMAT;PTV 的 Dmax、Dmin、Dmean、HI 和危及器官受照体积(肺 V20 及心脏 V40、V45、V60),肺脏、心脏平均剂量(Dmean),脊髓最大剂量(Dmax)等方面,两种计划间无差异。

以上的报道均从物理学角度对 VMAT 在 NSCLC 的应用进行了分析比较,而在临床实践中的观察报道研究较少。笔者对 68 例患者的对比发现:行 VMAT 和 IMRT 放疗的两组 NSCLC 患者,急性不良反应除放射性食管炎 VMAT 计划有所改善外,其他均无明显差异,这一结果与以前报道的 VMAT 减少了食管受照射剂量的结果一致,但放射性肺损伤没有差异。从治疗效果来看,两组的 OS、PFS、LRR 和 DM 均无显著性差异。在本次研究中,笔者认为除 IMRT 和 VMAT 计划本身的剂量分布的差异外,存在以下几个方面因素对急性反应和预后产生影响:(1)肿瘤位置,中心型肺癌和周围型肺癌,放疗的不良反应的表现不同;(2)肿瘤体积,特别是体积较大的肿瘤,不论食管还是肺均有影响。(3)化疗方案的选择,不同的化疗方案伴随的不良反应不同。

综上所述,与 IMRT 比较,VMAT 技术能够获得与 IMRT 技术相同的临床疗效,VMAT 可以降低放射性食管损伤的发生,且没有增加其他放化疗不良反应,是一种安全有效的治疗方式。

参考文献:

- [1] Zhang W, Li GP, Xin HY. New technique in tumor radiotherapy—volumetric intensity modulated arc therapy [J]. Clinical Engineering, 2011, 26(12): 104–105. [张伟, 李国平, 辛海燕. 肿瘤放疗新技术—容积弧形调强放射治疗技术[J]. 中国医疗设备, 2011, 26(12): 104–105.]
- [2] Jiang J, Tu Y, Zhang LW. Volumetric arc adjusting intensity modulated radiation therapy (IMRT), fixed field IMRT and 3D conformal radiotherapy in locally advanced non small cell lung cancer (NSCLC) dosimetry comparison study [J]. Chinese Journal of Clinicians (Electronic Edition), 2014, 8(19): 126–129. [蒋军, 涂彧, 张利文, 等. 容积弧形调强放疗与三维适形放疗计划在局部晚期非小细胞肺癌中的剂量学对比研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8(19): 126–129.]
- [3] Zhou JC. The internal medicine practical oncology [M]. 2th edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005. 45–47. [周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005. 45–47.]
- [4] Yin WB, Gu XZ. Radiation therapy oncology [M]. 4th edition. Beijing: Pecking Union Medical College Press, 2008. 1350–1352. [殷蔚伯, 谷铎之. 肿瘤放射治疗学[M]. 4 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008. 1350–1352.]
- [5] Yu CX, Tang G. Intensity-modulated arc therapy: principles, technologies and clinical implementation [J]. Phys Med Biol, 2011, 56(5): R31–R54.
- [6] Valakh V, Chan P, D'Adamo K, et al. Early-stage central lung cancer and volumetric modulated arc therapy: a dosimetric case study with literature review [J]. Anticancer Res, 2013, 33(10): 4491–4495.
- [7] Ahmad I, Yah R, Quinn K, et al. SU-E-T-338: dosimetric study of volumetric modulated arc therapy (VMAT) and intensity modulated radiation therapy (IMRT) for stereotactic body radiation therapy (SBRT) in early stage lung cancer [J]. Medical Physics, 2015, 42(6): 3411.
- [8] Hegi-Johnson F, Unicomb K, West K, et al. PD-0473: comparing VMAT with IMRT and 3D-CRT for stereotactic body radiotherapy in early lung cancer [J]. Radiother Oncol, 2013, 106(2): S184.
- [9] Rousseau D, Autret D, Khili S, et al. Are there any dosimetric advantages in using VMAT for treatment of locally advanced non-small cell lung cancer? [J]. Cancer Radiother, 2012, 16(7): 619–626.
- [10] Jiang X, Li T, Liu Y, et al. Planning analysis for locally advanced lung cancer: dosimetric and efficiency comparisons between intensity-modulated radiotherapy (IMRT), single-arc/partial-arc volumetric modulated arc therapy [J]. Radiat Oncol, 2011, 6(1): 1–7.
- [11] Zhang J, Yu XL, Zheng GF, et al. Intensity-modulated radiotherapy and volumetric-modulated arc therapy have distinct clinical advantages in non-small cell lung cancer treatment [J]. Med Oncol, 2015, 32(4): 94.