

体部立体定向放射治疗联合 EP 方案治疗 局部晚期非小细胞肺癌的临床观察

Clinical Study of Stereotactic Body Radiotherapy Combined with EP Regimen in the Treatment for
Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer

PAN Xue-feng, ZHENG Guo-bao, XING Hong-yu

潘雪峰, 郑国宝, 邢红雨

(解放军第 150 中心医院肿瘤医院, 河南 洛阳 471031)

摘要: [目的] 观察立体定向体部放射治疗(SBRT)联合 EP 方案治疗局部晚期非小细胞肺癌的近期疗效和不良反应。[方法] 47 例Ⅲ期非小细胞肺癌患者进行同步放化疗, 放疗采用伽玛刀; 50%剂量线作为处方剂量完全覆盖 PTV, 60%~70%剂量线包裹 95%以上 GTV, 3~8Gy/次, 总剂量 40~60Gy, 1~3 周完成治疗; 化疗采用 EP 方案: VP-16 80mg/m², d₁₋₅, 静脉滴注, PDD 30mg/m², d₁₋₃, 静脉滴注, 于照射当天同时行静脉化疗, 21d 为 1 个周期。[结果] 所有患者均随访, 中位随访时间 13 个月, 其中完全缓解(CR)16 例, 部分缓解(PR)25 例, 总有效率为 87.2%, 1 年局控率和生存率分别为 90.3%和 83.9%; 放射性肺炎为其主要不良反应, 其发生率为 10.6%(5/47)。[结论] SBRT 联合 EP 方案同步放化疗能够有效提高局部晚期非小细胞肺癌的局部控制率和生存率, 且不良反应少, 对于此类患者是一种安全有效的治疗选择。

关键词: 癌, 非小细胞肺; 立体定向放射治疗; 伽玛刀; 同步放化疗

中图分类号: R734.2

文献标识码: B

文章编号: 1671-170X(2013)07-0573-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2013.07.B016

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌的 75%~80%, 其中 30%~40%确诊时已属无法手术切除的局部晚期, 对于此类放疗能有效地控制其局部病变, 但单纯放疗患者的中位生存期为 9~10 个月, 5 年生存率约 5%, 失败的原因主要是局部复发或转移^[1]。立体定向体部放射治疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT) 是近些年发展起来的新型放疗技术, 在早期 NSCLC 的治疗上已经取得了与手术相似的疗效^[2], 而对于局部晚期 NSCLC 患者, SBRT 治疗能否带来临床获益值得期待。本研究总结了采用 SBRT 联合 EP 方案治疗 47 例局部晚期 NSCLC 患者的临床效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2009 年 10 月至 2011 年 6 月解放军第 150 中心医院肿瘤医院收治的 47 例局部晚期 NSCLC 患者, 其中男性 31 例, 女性 16 例; 年龄 47~76 岁, 中位年龄 59 岁, 卡氏评分(KPS)≥60 分。病理类型鳞癌 25 例, 腺癌 18 例, 腺鳞癌 1 例, 另有 3 例患者未取得病理诊断, 但 PET/CT 检查提示为恶性病变。周围型 27 例, 中央型 20 例。病灶 3~5cm 19 例, ≥5cm 28 例。Ⅲa 期 21 例, 其中 T₃N₁M₀ 期 4 例, T₃N₂M₀ 期 5 例, T₂N₂M₀ 期 7 例,

T₁N₂M₀ 期 5 例, Ⅲb 期 26 例, 其中 T₁N₃M₀ 期 8 例, T₂N₃M₀ 期 6 例, T₃N₃M₀ 期 4 例, T₄N₁M₀ 期 5 例, T₄N₂M₀ 期 3 例。

1.2 治疗方法

1.2.1 立体定向放射治疗

采用 LUNA™-260 型伽玛射线立体定向回转聚焦放疗机(月亮神伽玛刀), 治疗前用真空袋进行体位固定, 平静呼吸状态下 Bright Speed 4 排螺旋 CT 增强扫描, 层厚 5mm, 图像通过网络传至月亮神放射治疗计划系统(30.05 版)。靶区勾画: 对比肺窗及纵隔窗进行靶区(GTV)勾画, 其中 CT 肺窗窗宽、窗位分别为 800、-600, 纵隔窗窗宽、窗位分别为 400、20; 计划靶体积(PTV)在 GTV 周围外扩 6~10mm, 考虑到呼吸影响, 在头脚方向外扩 10~15mm; PTV 容积从 13.9~211.7cm³ 不等, 平均容积 87.6cm³, 其中容积超过 100.0cm³ 的患者共计 16 例, 占 34.0%。处方剂量: 50%处方剂量线覆盖 95%以上 PTV, 每次 3~8Gy, 每周 3~5 次, 总剂量 45~60Gy, 邻近敏感器官或肿瘤体积较大时降低分次剂量或总剂量, 对于纵隔转移淋巴结可设为第二靶区, 3~4Gy/次, 每周 3~5 次, 总剂量 40~50Gy。照射剂量未作肺、空气等不均质组织密度校正, 全部病例没有作区域淋巴结的预防照射。

1.2.2 化疗方法

采用 EP 方案: VP-16 80mg/m², d₁₋₅, 静脉滴注; PDD 30mg/m², d₁₋₃, 静脉滴注。于照射当天同时行静脉化疗, 21d 为 1 个周期, 放疗期间化疗 1~2 个周期; 同步放化疗结束后 3 周再行 3 个周期强化静脉化疗。应用顺铂化疗期间要适当水化, 碱化尿液, 用格拉司琼、盐酸甲氧氯普胺等止吐, 奥美拉唑或雷尼替丁预防消化道反应。

1.3 疗效及不良反应评价

近期疗效: 放射治疗结束后 3 个月, 按 WHO 肿瘤疗效标准评价近期疗效: 完全缓解(CR)为肿瘤完全消失, 部分缓解(PR)为肿瘤体积缩小 ≥50%, 稳定(SD)为肿瘤体积缩小 <50% 或增大 <25%, 进展(PD)为肿瘤体积增大 ≥25% 或出现新的病灶。有效率为 CR+PR, 局控率为 CR+PR+SD。不良反应: 按照美国放射治疗肿瘤学小组 (radiation therapy oncology group,

收稿日期: 2012-08-02; 修回日期: 2012-11-06

RTOG)的标准。

1.4 统计学处理

应用 SPSS18.0 软件进行统计分析,局控率和生存率计算采用 Kaplan-Meier 法,显著性检验用 Log-Rank 法;近期疗效、急性放射反应发生率采用直接算法;影响疗效的相关因素比较采用 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访情况

截至 2011 年 9 月 30 日,全组 47 例 NSCLC 患者随访时间最长 18 个月,最短 3 个月,中位随访时间 13 个月,随访率为 100%。

2.2 近期疗效

47 例患者治疗结束后 3 个月复查胸部 CT 结果,CR 16 例,PR 25 例,SD 4 例,PD 2 例,近期总有效率为 87.2%。其中鳞癌有效率 92.0%(23/25),腺癌有效率 88.9%(16/18),差异无统计学意义(P>0.05);肿瘤直径<5.0cm 的有效率为 94.7%(18/19),肿瘤直径≤5.0cm 的有效率为 82.1%(23/28),差异具有统计学意义(P<0.05)。Ⅲa 期有效率为 95.2%(20/21),Ⅲb 期有效率为 80.8%(21/26),差异具有统计学意义(P<0.05)(Table 1)。

Table 1 Short-term efficacy of concurrent radiotherapy and chemotherapy in patients with locally advanced NSCLC

Groups	CR+PR	RR(%)	χ^2	P
Pathological type				
Squamous cell carcinoma	23	92.0	1.05	0.341
Adenocarcinoma	16	88.9		
Tumor size(cm)				
≥5.0	23	82.1	2.18	0.026
<5.0	18	94.7		
Tumor stage				
Ⅲa	20	95.2	2.79	0.023
Ⅲb	21	80.8		

47 例患者 1 年局控率为 90.3%, 其中 1 例出现肝转移,2 例出现脑转移;1 年生存率为 83.9%,其中 2 例中央型肺癌死于大咯血,2 例患者出现脑转移后 4 个月死亡,1 例患者治疗后 7 个月死于心肺功能衰竭。1 年生存率为 83.9%(Figure 1)。

2.3 不良反应

早期不良反应主要是血液毒性和放射性食管炎,其中化疗的不良反应主要表现为骨髓抑制,放疗的不良反应主要表现为放射性食管炎或肺炎。骨髓抑制 7 例(Ⅰ级 5 例,Ⅱ级 2 例),发生率为 14.9%,主要是白细胞减少,服用地榆升白片、利血生等促进血液再生药物能保证治疗顺利进行。治疗期间发生Ⅰ级放射性食管炎 6 例,Ⅱ级 3 例,无Ⅲ、Ⅳ级放射性食管炎发生,发生率为 19.2%,主要发生在中央型肺癌,给予口服放疗合剂(20%甘露醇注射液 250ml+硫酸庆大霉素 40 万单位+地塞米松注射液 20mg+利多卡因注射液 20ml)或者静

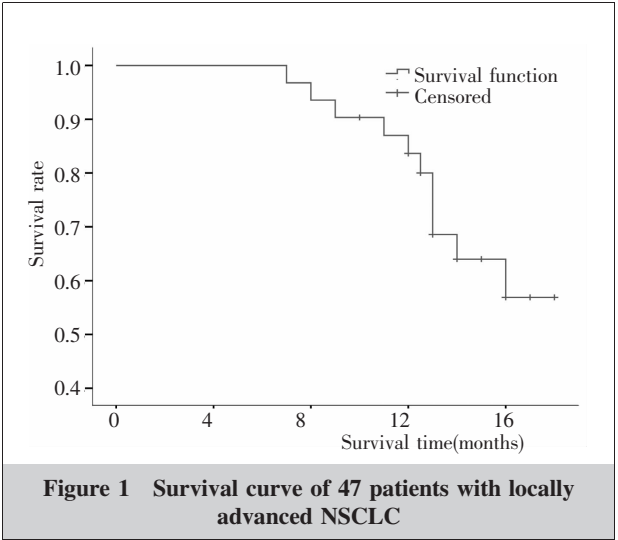


Figure 1 Survival curve of 47 patients with locally advanced NSCLC

Table 2 The toxicities of 47 patients with locally advanced NSCLC[n(%)]

Toxicities	I	II	III	IV
Myelosuppression	5(10.6)	2(4.3)	0	0
Radiation esophagitis	6(12.8)	3(6.4)	0	0
Radiation pneumonitis	3(6.4)	2(4.3)	0	0
Radiodermatitis	3(6.4)	1(2.1)	0	0

后期放射反应主要为照射区域的放射性肺炎,其中主要为Ⅰ级或Ⅱ级放射性肺炎,Ⅰ级 3 例,Ⅱ级 2 例,总的发生率为 10.6%(5/47),多数可能与患者肿瘤较大(最大径大于 6.0cm)或者属于中央型肺癌有关,无Ⅲ、Ⅳ级放射性肺炎的发生。食管、心脏、脊髓未观察到晚期放射反应。

3 讨论

肺癌严重危害人类健康和生命,其患病率及病死率高居首位。手术治疗是 NSCLC 患者首选的治疗手段,但其中约有 2/3 的局部晚期患者或者因医学原因不能或不愿手术治疗,如果对这部分患者仅予以最佳支持治疗,3 年生存率仅为 8%,其中有 53% 的患者死于原发病^[3]。显然,肿瘤的存在仍是他们的主要死因,而放射治疗在这部分患者的治疗中具有重要作用。但是局部晚期 NSCLC 患者单独放疗长期生存不佳,5 年生存率仅为 4%~10%,而单纯化疗 5 年生存率仅为 0~3%,疗效差的主要原因是局部复发和远处转移^[4]。近年来众多随机临床研究证明局部晚期 NSCLC 的放化综合治疗优于单纯放疗或化疗,同步放化疗的疗效优于序贯放化疗,可与手术治疗相媲美,NCCN 已推荐同步放化疗作为不可切除局部晚期 NSCLC 的初治标准方案。

目前研究证明^[5]NSCLC 局控率的提高依赖于放疗剂量的提高,60~70Gy 的常规放疗 75%~85%的肿瘤不能控制,而且通过提高常规放疗剂量来提高局控率,周围正常组织的放疗损伤我们又无法接受。因此,要提高 NSCLC 疗效必须改进放疗技术,而 SBRT 是近十余年来发展起来的新型放疗技术,其最大的优势在于分割次数的减少和单次治疗剂量的增加^[6]。目前研究显示,SBRT 技术对于早期 NSCLC 治疗取得了与手术相似的疗效^[2],在北美 SBRT 已经成为早期 NSCLC 的常规治疗。月亮神伽玛刀是一种国产的新型 SBRT 设备,治疗头中 42 颗 ⁶⁰Co 放射源呈扇形排列,并可围绕机械等中心进行 180°的圆弧运动,实现动静态双聚焦,在靶区处形成同心圆状的高剂量射线区,在损毁病灶的同时又能很好地保护周围正常组织,从而使得靶区剂量的提高成为可能。本研究采用月亮神伽玛刀联合 EP 方案同步治疗局部晚期 NSCLC 患者 47 例,总疗程缩短 1~3 周,近期总有效率 87.2%,1 年局控率和生存率分别为 90.3%、83.9%,1 年局控率和生存率均优于熊勇等^[7]、陆建伟等^[8]报道的结果,可能与 SBRT 采用高剂量低分次治疗模式、抑制了肿瘤细胞的加速再增殖等独特的放疗优势有关。

本研究的后期放射反应主要表现为照射区域 I~II 级放射性肺炎,总的发生率为 10.6%,明显低于三维适形放疗同步化疗放射性肺炎 33.3%的发生率^[8],但高于聂青等^[9]报道的 6.5%的放射性肺炎发生率,可能与肿瘤分期较晚及照射靶体积较大有关,其中本组患者 PTV 超过 100cm³ 的占 34.0%。田伟成等^[10]对 175 例 III 期 NSCLC 进行了预后因素,研究结果表明肿瘤分期、急性放射性肺炎、近期疗效等因素对患者的生存率有明显影响,因此,尽可能地降低放射性肺炎的发生有助于提高患者的远期疗效,而这也正是 SBRT 技术治疗肺癌的优势所在。本研究结果显示,短疗程大分割的 SBRT 与 EP 方案同期治疗局部晚期 NSCLC 是一种有效的治疗手段,取得了较好的近期疗效,且不良反应较轻,改善了生存质量。但其远期疗效以及最佳的治疗模式,还有待进一步临床研究。

参考文献:

- [1] Kong FM, Zhao L, Hayman JA. The role of radiation therapy in thoracic tumors[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2006, 20(2):363-400.
- [2] Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery?[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(5):1352-1358.
- [3] McGarry RC, Song G, des Rosiers P, et al. Observation-only management of early stage, medically inoperable lung cancer: poor outcome[J]. *Chest*, 2002, 121(4): 1155-1158.
- [4] Wu SQ. A prospective and randomized study of concurrent chemoradiotherapy for stage III non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Research and Clinic*, 2009, 21(16):403-405.[吴书庆. III 期非小细胞肺癌同步放化疗的临床研究[J]. *肿瘤研究与临床*, 2009, 21(16):403-405.]
- [5] Martel MK, Ten Haken RK, Hazuka MB, et al. Estimation of tumor control probability model parameters from 3-D dose distributions of non-small cell lung cancer patients [J]. *Lung Cancer*, 1999, 24(1): 31-37.
- [6] Timmerman RD, Kavanagh BD, Cho LC, et al. Stereotactic body radiation therapy in multiple organ sites[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(8):947-952.
- [7] Xiong Y, Zhou TC, Liu Y, et al. Clinical analysis of efficacy in docetaxel plus cisplatin chemotherapy with 3-DCRT treating the patients with locally advanced NSCLC[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2012, 17(9):699-702.[熊勇, 周同冲, 刘源, 等. 多西他赛联合顺铂同步放化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的疗效分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2010, 17(9):699-702.]
- [8] Lu JW, Wang DZ, Huang KW, et al. Clinical study of combination chemoradiotherapy and radiotherapy alone in the treatment of inoperable stage III A/III B non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2009, 14(12):1105-1107.[陆建伟, 王德镇, 黄克伟, 等. III 期非小细胞肺癌同步放化疗与单纯放疗的临床研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2009, 14(12):1105-1107.]
- [9] Nie Q, Kang JB, Zhang LP, et al. Clinical study of body therapy in the treatment for radiation pneumonitis induced by locally advanced non-small lung cancer [J]. *Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection*, 2010, 30(1):58-59.[聂青, 康静波, 张丽萍, 等. 体部伽玛刀治疗局部晚期非小细胞肺癌所致放射性肺炎的临床观察[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2010, 30(1):58-59.]
- [10] Tian WC, Liu SS. Analysis of prognostic and recurrence factors in stage III non-small cell lung cancer [J]. *Journal of Practical Oncology*, 2010, 24(2):144-174.[田伟成, 刘珊珊. III 期非小细胞肺癌预后因素及复发因素分析[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2010, 24(2):144-174.]