

同期整合推量调强放射治疗在肿瘤中的研究进展

邱艳芳, 杨雯娟, 刘志刚, 王 晖

(肿瘤放射治疗转化医学湖南省重点实验室, 湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院, 湖南 长沙 410013)

摘要:放射治疗在肿瘤中占重要地位,随着放疗技术的飞速发展,目前调强放疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)已经广泛应用于肿瘤中,但在某些肿瘤中的疗效仍不佳。理论上增加放疗剂量可以提高肿瘤的局部控制率和延长患者的总生存期,但同时会增加放疗毒性,且延长总的治疗时间。同期整合推量调强放射治疗(simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy, SIB-IMRT)技术可以在同一次治疗中将不同剂量给予不同靶区而不延长总治疗时间,显著提高肿瘤靶区的生物有效剂量且尽量避开危及器官。本文就 SIB-IMRT 在头颈部、胸部和盆腔肿瘤中的安全性及疗效作一综述。

关键词:同期整合推量调强放疗;肿瘤;毒副作用;局部控制率;总生存期

中图分类号:R730.55 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2017)06-0520-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2017.06.B012

Safety and Efficacy of Simultaneous Integrated Boost Intensity-Modulated Radiotherapy in Cancer Treatment

QIU Yan-fang, YANG Wen-juan, LIU Zhi-gang, et al.

(Key Laboratory of Translational Radiation Oncology, Hunan Province, Hunan Cancer Hospital / The Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013, China)

Abstract: Radiotherapy plays an important role in tumor therapy. With the rapid development of radiotherapy technology, intensity-modulated radiotherapy (IMRT) has been widely used in cancer treatment, but the efficacy is still poor in some cancers. Theoretically, increasing the radiation dose can improve the local control rate and overall survival, but it will increase the radiation toxicity and prolong the treatment time. The simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy (SIB-IMRT) allows the simultaneous delivery of different dose prescriptions to different target volumes in the same treatment fraction and does not prolong the total treatment time. This technology can significantly improve the tumor biological effective dose and can be sparing of organs at risk. The safety and efficacy of SIB-IMRT technology in treatment of head and neck, chest and pelvic cancers will be discussed in this review.

Subject words: simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy; cancer; adverse events; local control rate; overall survival

放射治疗在肿瘤治疗中占有重要地位,常规放疗(two-dimensional conformal radiotherapy, 2D-CRT)因为技术的限制性,难以避免肿瘤周围危及器官受到较高的剂量照射,从而导致放射毒性的发生。随着放疗技术的不断发展,相继出现了三维适形放疗

(three-dimensional conformal radiotherapy, 3DCRT)、调强放疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)、质子放疗等技术。目前,IMRT 技术已经广泛应用于肿瘤治疗中。在标准放疗剂量下,IMRT 虽然减少了放射性毒副作用的发生,但在某些肿瘤中的局部失败率较高,疗效仍不理想。已有研究表明,增加放疗剂量可以提高肿瘤的局部控制率,甚至延长生存时间^[1,2],然而,增加放疗剂量可能会导致周围重要正常组织的损伤,以及增加总治疗时间。但同期整合

基金项目:湖南省科技厅重点项目(2013SK2017)

通讯作者:王 晖,科主任,主任医师,博士生导师,博士;湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院胸部放疗一科,湖南省长沙市岳麓区咸嘉湖路 582 号(410013);E-mail: wanghui710327@163.com

收稿日期:2017-01-08; **修回日期:**2017-02-06

推量调强放射治疗 (simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy, SIB-IMRT) 技术为解决这一难题提供了技术可能, 其是指在每一次放疗中, 将不同剂量分别给予肿瘤 (gross tumor volume, GTV) 及亚临床 (clinical tumor volume, CTV) 病灶, 能给肿瘤靶区带来更高的单次剂量而尽量减少对正常组织的损伤。在调强放疗中这种非均匀的照射剂量分布是可以实现的。采用 SIB-IMRT 技术可以在增加单次剂量而不延长总治疗时间的情况下, 提高大体肿块区域生物有效剂量, 同时不增加周围正常组织受量。目前 SIB-IMRT 已经广泛应用于头颈部肿瘤、肺癌、直肠癌、前列腺癌等, 其毒副反应可耐受且获得了较好的临床疗效, 本文主要探讨 SIB-IMRT 在肿瘤中的应用。

1 SIB-IMRT 在头颈部肿瘤中的应用

单独放疗或联合手术/化疗是治疗头颈部肿瘤常见的方法, 由于头颈部有许多关键器官 (脑干、脊髓、大脑、视神经等), 因此其放疗计划较为复杂。传统的放疗多采用序贯推量调强放疗 (sequential boost-IMRT, SEQ-IMRT), 即先给予计划靶区 (planning target volume, PTV) 和 GTV 相同的放疗剂量, 待 PTV 剂量达到后再采用缩野的方法对肿瘤高危区进行局部推量, 但这会延长总的治疗时间而影响其疗效。与之相比, SIB-IMRT 技术可以给局部复发风险高的区域增加放疗剂量, 不会增加危及器官的风险且不延长治疗时间。一些回顾性的研究分析了 SIB-IMRT 在头颈部肿瘤中的毒副反应及疗效, 结果证明此技术疗效较好且毒副反应较低^[3-5]。Spiotto 等^[5]对比了 379 例 III~IV 期非转移性头颈部肿瘤患者运用 3D-CRT、SEQ-IMRT、SIB-IMRT 的毒副反应和疗效。结果显示 SIB-IMRT 较 3DCRT、SEQ-IMRT 虽然没有提高患者的疗效, 但放射性毒副反应明显降低。一项关于口咽癌、喉癌和下咽癌的剂量爬坡试验中, 分别给予患者 GTV 三个不同的放疗剂量水平, 69Gy/2.3Gy, 30 次, 72Gy/2.4Gy, 30 次, 75Gy/2.5Gy, 30 次, PTV 均给予 55.5Gy/1.85Gy, 30 次, 结果表明在头颈部鳞癌中 SIB-IMRT 是安全有效的, 三组之间的毒副反应差异无统计学意义^[6]。由此可见, 利用 SIB-IMRT 来增加放疗剂量在头颈部肿瘤中是安全

可行的。

鼻咽癌是头颈部常见的恶性肿瘤之一, 目前同步放化疗 (concurrent chemoradiotherapy, CCRT) 是局部晚期鼻咽癌的标准治疗模式, 较单独放疗可以提高患者的局控率和生存率, 由于以往的研究大部分是基于 2DCRT 和 3DCRT 的基础上, 单独使用 IM-RT 治疗鼻咽癌是否可以达到与 CCRT 相似的临床疗效是未知的。Yi 等^[7]分析了在局部晚期鼻咽癌患者中运用 SIB-IMRT±同步化疗的疗效, SIB-IMRT 单独组和 CCRT 组的 5 年局部控制率 (local control, LC), 总生存率 (overall survival, OS), 无病生存率 (disease-free survival, DFS) 和无远处转移生存率 (distant metastasis-free survival, DMFS) 分别为 80.6% vs 90.8% ($P=0.10$), 71.7% vs 83.2% ($P=0.201$), 63.9% vs 74.6% ($P=0.07$) 和 79.6% vs 86.0% ($P=0.27$)。结果表明 SIB-IMRT 与 CCRT 相比可以获得同样的疗效, 但仍需要进一步的前瞻性临床试验研究。总之, 在头颈部肿瘤中应用 SIB-IMRT 是安全有效的, 值得临床推广。

2 SIB-IMRT 在胸部肿瘤中的应用

近几十年来, 尽管尝试多种方法来提高局部中晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的局部控制率和生存期, 但其疗效仍然欠佳。肺癌的总生存期和肿瘤局部控制率密切相关^[8], 研究表明增加放疗剂量可以提高患者的局部控制率, 从而延长总生存期^[1,9,10]。但近期一项 III 期临床试验 RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 0617 却得出了出乎意料的结果, 其对不可手术的 NSCLC 进行低剂量 60Gy/30f 和高剂量 74Gy/37f 的疗效对比, 结果显示低剂量组较高级量组的预后更好^[11]。患者的生存期并没有随着放疗剂量的增加而延长, 分析其失败原因可能是高剂量组增加了总的治疗时间, 且大部分使用 3DCRT 而使得患者的心肺毒性增加。因此, 减少毒副反应且不延长治疗时间对患者尤为重要。目前, 美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南推荐 60~70Gy/2.0Gy 为根治性治疗 NSCLC 的放疗剂量, 为了证明采用 SIB-IMRT 技术来增加放疗剂量是否能够使不可手术的 NSCLC 患者获益, 一些研究正在积极

开展中,已有研究证实 SIB-IMRT 技术较常规 IMRT 有剂量学上的优势。Turner 等^[12]报道了在 28 例不可手术的 NSCLC 患者中分别给予 GTV 和 PTV,放疗剂量为 79.2 Gy 和 68.4Gy,结果表明 SIB-IMRT 技术与常规 IMRT 技术比较,肿瘤靶区的剂量可提高 14.7Gy (22%),且没有增加邻近关键组织的照射剂量。一项回顾性的研究探讨了 SIB-IMRT 在局部晚期 NSCLC 中的疗效^[13],结果提示中位 OS 和无进展生存期(progress-free survival,PFS)分别为 21 个月和 14 个月,2 年的局部无复发生存率、OS 和 PFS 分别为 62.5%、45.1% 和 28.0%,其中 2 例发生了>3 级的放射性肺损伤,2 例发生了 5 级放射性肺炎和 2 例发生了 3 级放射性肺炎。该项研究表明在 NSCLC 患者中,SIB-IMRT 技术是一种安全有效的治疗模式。此外,近期 MD 安德森癌症中心进行了一项 SIB-IMRT 或 SIB-IMPT(intensity modulated proton therapy)+同步化疗应用于不可手术 NSCLC 的 I/II 期临床试验(NCT:01629498),其 I 期临床研究结果已于 2015 年 ASTRO 会议报告,结果表明 72Gy/2.4Gy 是 NSCLC 在 SIB-IMRT/IMPT 治疗中的最大耐受剂量,且 I 期研究的小样本病例的中位 OS 达到 29 个月左右,3 年局部无复发生存率达 50%,目前已经开始进行扩大样本的 II 期临床研究。

根治性同步放化疗是目前不可手术食管癌的标准治疗模式,其虽然提高了食管癌患者的生存率,但局部失败率仍然很高^[14]。理论上较高的放疗剂量可以获得更高的局控率,但 RTOG9405 的结果表明放疗剂量从 50.4Gy 增加到 64.8Gy 并没有提高食管癌的局控率和生存期^[15]。然而,该项研究大部分使用了 2DCRT 进行序贯推量,导致周围正常组织的剂量增加,引起较大的毒副反应,且延长了总的治疗时间,可能也是该研究失败的重要原因之一。为了研究各类放疗技术对危及器官的影响,Welsh 等^[16]评估了 2DCRT、IMRT、SIB-IMRT 在食管癌中的剂量学差异,患者行 PTV 50.4Gy/1.8Gy,GTV 64.8Gy/2.3Gy。结果表明 IMRT 计划较 2DCRT 计划的肝脏、肺、肾脏的受量显著下降;SIB-IMRT 计划与 IMRT 相比,GTV 增加了 28%的放疗剂量,且没有增加正常组织的受量,与 2DCRT 计划相比,显著减少了心、肺、肝和脊髓的剂量。一项 II 期临床试验评估了 SIB-IM-RT±化疗在食管癌中的疗效,结果显示患者的 3 年

OS 率和 PFS 率分别为 42.2%和 40.7%,中位生存期为 21 个月,1 年、3 年的局控率分别为 83.3% 和 67.5%,没有 4~5 级的毒性反应发生,这项研究表明 SIB-IMRT 治疗食管癌是可行的,局部控制率较好且毒副反应较低^[17]。因此,SIB-IMRT 有望提高食管癌的生存,但仍需进一步的大样本的临床研究。

乳腺癌保乳术后通常需要辅助放疗,与 3DCRT 相比,IMRT 技术对靶体积(残留乳腺和瘤床)可以获得更均匀的剂量学分布。McDonald 等^[18]评估了 354 例乳腺癌患者保乳术后应用 SIB-IMRT 技术的疗效,其中 89%的患者给予残留乳腺 45Gy/1.8Gy 和瘤床 59.92Gy/2.14Gy,结果显示患者 3 年的局部控制率良好,且 SIB-IMRT 降低了急性毒副反应,左乳腺癌患者的心脏受量较低。Fiorentino 等^[19]同样探讨了 SIB-IMRT 在早期乳腺癌保乳术后的应用,患者 2 年的 OS 率和 LC 率都为 100%,毒副反应较低,但仍需长期的随访来确定其疗效。

3 SIB-IMRT 在盆腔肿瘤中的应用

术前新辅助放化疗已经广泛应用于局部晚期直肠癌,新辅助治疗可以使直肠癌获得病理降期,其降期的程度与患者的预后显著相关^[20]。有研究提示增加放疗剂量可以提高直肠癌的病理完全缓解率^[21]。由于直肠癌靶区较大且邻近小肠和膀胱等危及器官,因此需使用高度适形的 IMRT 技术进行治疗。而运用 SIB-IMRT 不仅可获得较高的病理完全缓解率,且不良反应可耐受^[22-24]。Franco 等^[23]评估了 SIB-IMRT 技术在局部晚期直肠癌的疗效,结果 3 年结肠造口术后无瘤生存率、OS 和肿瘤特异性生存率分别为 63.4 %、67.7%和 72.9%,DFS 率和 LC 率分别为 55.8%和 74.1%。此外,Tomasoa 等^[24]分析了 SIB-IMRT±同步化疗在直肠癌的运用,其中 92.5%(98/106)的患者获得了临床完全缓解,4 年 LC 率、OS 率和结肠造口术后无瘤生存率分别为 79%、77%和 77%。急性期和晚期 3 级毒性反应分别为 67.9%和 15.1%。上述两项研究都表明在直肠癌中应用 SIB-IMRT 是有效的,毒副反应可以耐受。

目前,放疗是治疗前列腺癌的方式之一,同样,放疗剂量的增加能够提高患者的局部控制率,已有研究证实,应用 3D-CRT 技术提高放疗剂量至>78Gy

可以提高前列腺癌患者的局部控制率,但前列腺邻近膀胱和直肠,增加放疗剂量会导致毒性增加,因此较多的研究也开始应用 SIB-IMRT 解决这个难题^[25-29]。Al-Mamgani 等^[26]发现在前列腺癌患者中,当提高剂量至>78Gy 时,SIB-IMRT 较 3D-CRT 可以显著降低 2 级胃肠道毒性。Singh 等^[27]的初步结果提示 SIB-IMRT 治疗前列腺癌相关的急性毒性较低,晚期毒性和局部控制率仍在观察中。同样,McCammon 等^[28]也证实了在中-高风险前列腺癌中使用 SIB-IMRT 的毒性反应可耐受。在激素治疗后的去势难治性前列腺癌中,使用 SIB-IMRT 治疗后的 5 年 PFS 为 70%,且所有的患者都没有因为急性反应而延长治疗时间。表明 SIB-IMRT 应用于去势难治性前列腺癌是安全可行的,且获得了较好的疾病控制^[29]。

4 展 望

在肿瘤治疗中,放疗已经进入“精准时代”,较多的证据发现在不增加患者毒副作用的条件下提高放疗剂量,同时还不延长治疗疗程是使患者获益的关键。而 SIB-IMRT 技术在此方面有着巨大前景,其允许给予肿瘤靶区较高的剂量而预防照射区较低的剂量,从生物学的角度上能提高患者的疗效但不增加不良反应。以上研究均证实 SIB-IMRT 技术应用于肿瘤是安全可行的,在某些肿瘤治疗中已经显示出优势,但仍需进一步的临床试验来获得最佳的同期推量剂量梯度,从而使患者从中最大受益。

参考文献:

- [1] Machtay M, Bae K, Movsas B, et al. Higher biologically effective dose of radiotherapy is associated with improved outcomes for locally advanced non-small cell lung carcinoma treated with chemoradiation: an analysis of the radiation therapy oncology group [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(1): 425-434.
- [2] Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis[J]. *Lancet*, 2006, 368(9538): 843-854.
- [3] Franceschini D, Paiar F, Meattini I, et al. Simultaneous integrated boost-intensity modulated radiotherapy in head and neck cancer[J]. *Laryngoscope*, 2013, 123(12): E97-E103.
- [4] Jin X, Yi J, Zhou Y, et al. A new plan quality index for nasopharyngeal cancer SIB IMRT.[J]. *Phys Med*, 2014, 30(1): 122-127.
- [5] Spiotto MT, Weichselbaum RR. Comparison of 3D conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy with or without simultaneous integrated boost during concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancers[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94456.
- [6] Leclerc M, Maingon P, Hamoir M, et al. A dose escalation study with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in T2N0, T2N1, T3N0 squamous cell carcinomas (SCC) of the oropharynx, larynx and hypopharynx using a simultaneous integrated boost (SIB) approach [J]. *Radiother Oncol*, 2013, 106(3): 333-340.
- [7] Yi J, Huang X, Gao L, et al. Intensity-modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9: 56.
- [8] Machtay M, Paulus R, Moughan J, et al. Defining local-regional control and its importance in locally advanced non-small cell lung carcinoma [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(4): 716-722.
- [9] Wang L, Correa CR, Zhao L, et al. The effect of radiation dose and chemotherapy on overall survival in 237 patients with stage III non-small-cell lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73(5): 1383-1390.
- [10] Kong FM, Ten Haken RK, Schipper MJ, et al. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63(2): 324-333.
- [11] Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(2): 187-199.
- [12] Turner LM, Howard JA, Dehghanpour P, et al. Exploring the feasibility of dose escalation positron emission tomography-positive disease with intensity-modulated radiation therapy and the effects on normal tissue structures for thoracic malignancies[J]. *Med Dosim*, 2011, 36(4): 383-388.
- [13] Han D, Qin Q, Hao S, et al. Feasibility and efficacy of simultaneous integrated boost intensity-modulated radiation therapy in patients with limited-disease small cell lung cancer[J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9: 280.
- [14] Welsh J, Settle SH, Amini A, et al. Failure patterns in pa-

- tients with esophageal cancer treated with definitive chemoradiation[J]. *Cancer*, 2012, 118(10): 2632–2640.
- [15] Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94–05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(5): 1167–1174.
- [16] Welsh J, Palmer MB, Ajani JA, et al. Esophageal cancer dose escalation using a simultaneous integrated boost technique [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(1): 468–474.
- [17] Yu WW, Zhu ZF, Fu XL, et al. Simultaneous integrated boost intensity modulated radiotherapy in esophageal carcinoma: early results of a phase II study [J]. *Strahlenther Onkol*, 2014, 190(11): 979–986.
- [18] McDonal MW, Godette KD, Whitaker DJ, et al. Three-year outcomes of breast intensity-modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 77(2): 523–530.
- [19] Fiorentino A, Mazzola R, Ricchetti F, et al. Intensity modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost in early breast cancer irradiation. Report of feasibility and preliminary toxicity [J]. *Cancer Radiother*, 2015, 19(5): 289–294.
- [20] Fokas E, Liersch T, Fietkau R, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO–94 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15): 1554–1562.
- [21] Wiltshire KL, Ward IG, Swallow C, et al. Preoperative radiation with concurrent chemotherapy for resectable rectal cancer: effect of dose escalation on pathologic complete response, local recurrence-free survival, disease-free survival, and overall survival[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64(3): 709–716.
- [22] Franco P, Mistrangelo M, Arcadipane F, et al. Intensity-modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost combined with concurrent chemotherapy for the treatment of anal cancer patients: 4-year results of a consecutive case series[J]. *Cancer Invest*, 2015, 33(6): 259–266.
- [23] Franco P, Arcadipane F, Ragona R, et al. Locally advanced (T3–T4 or N) anal cancer treated with simultaneous integrated boost radiotherapy and concurrent chemotherapy[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(4): 2027–2032.
- [24] Tomaso NB, Meulendijks D, Nijkamp J, et al. Clinical outcome in patients treated with simultaneous integrated boost-intensity modulated radiation therapy (SIB-IMRT) with and without concurrent chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal [J]. *Acta Oncol*, 2016, 55(6): 760–766.
- [25] Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose escalation trial for prostate cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70(1): 67–74.
- [26] Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Peeters ST, et al. Role of intensity modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73(3): 685–691.
- [27] Singh AK, Guion P, Sears-Crouse N, et al. Simultaneous integrated boost of biopsy proven, MRI defined dominant intra-prostatic lesions to 95 Gray with IMRT: early results of a phase I NCI study[J]. *Radiat Oncol*, 2007, 2: 36.
- [28] McCammon R, Rusthoven KE, Kavanagh B, et al. Toxicity assessment of pelvic intensity-modulated radiotherapy with hypofractionated simultaneous integrated boost to prostate for intermediate- and high-risk prostate cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(2): 413–420.
- [29] Hakariya T, Obata S, Igawa T, et al. Feasibility of simultaneous integrated boost IMRT (SIB-IMRT) for castration-resistant prostate cancer [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(8): 4261–4265.