

肺癌脑转移瘤同期加量调强放疗与序贯加量放疗的对比研究

赵兵¹, 李云海¹, 肖锋¹, 薛峰¹, 朱虹¹, 张静¹, 董海权¹, 吴开良²

(1. 复旦大学附属肿瘤医院闵行分院, 上海 200240; 2. 复旦大学附属肿瘤医院, 上海 200032)

摘要: [目的] 比较肺癌脑转移瘤同期加量调强放疗与序贯加量放疗的疗效及不良反应。 [方法] 选择 2018 年 1 月至 2019 年 7 月收治的肺癌脑转移患者 44 例作为研究对象, 随机分为同期加量调强放疗组(SIB-IMRT)23 例和适形序贯加量放疗组(WBRT+3D-CRT)21 例, SIB-IMRT 组全脑 5-7 野 IMRT(40Gy/20f)+瘤床 SIB(50Gy/20f); WBRT+3D-CRT 组首先 WBRT (40Gy/20f), 紧接着缩野至瘤床 P-GTV(18.4Gy/8f)。比较两组患者临床疗效、急性不良反应及住院治疗时间。 [结果] 客观缓解率在 SIB-IMRT 组和 WBRT+3D-CRT 组分别为 82.6%和 52.4%($P=0.03$)。SIB-IMRT 组和 WBRT+3D-CRT 组疾病控制率分别为 91.3%和 71.4%($P=0.09$)。SIB-IMRT 组和 WBRT+3D-CRT 组患者的中位生存时间分别为 12.5 个月和 8.2 个月, SIB-IMRT 组 1、2 年生存率分别为 53.8%、29.6%; WBRT+3D-CRT 组为 36.5%、10.9%, SIB-IMRT 组的总生存时间明显优于 WBRT+3D-CRT 组($P=0.03$)。两组患者均未出现 III 级以上急性神经系统不良反应以及 III 级以上骨髓抑制, SIB-IMRT 组放射诱发的脑水肿发生率为 17.4%(4/23), WBRT+3D-CRT 组为 23.8%(5/21)($P=0.60$); 两组 I~II 级急性骨髓抑制发生率分别为 30.4%(7/23)、23.8%(5/21)($P=0.62$)。两组患者完成脑转移瘤住院治疗时间有显著性差异($P<0.01$)。 [结论] 同期加量调强放疗肺癌脑转移瘤较适形序贯加量放疗疗效好, 未增加急性不良反应, 缩短了总治疗时间, 节省了医疗资源。

关键词: 调强放疗; 同期加量; 序贯加量; 全脑放疗; 肺癌脑转移瘤

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)09-0808-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.09.B011

Comparison of Concurrent Intensity-Modulated Radiotherapy and Sequential Intensity-Modulated Radiotherapy for Brain Metastases from Lung Cancer

ZHAO Bing¹, LI Yun-hai¹, XIAO Feng¹, XUE Feng¹, ZHU Hong¹, ZHANG Jing¹, DONG Hai-quan¹, WU Kai-liang²

(1. Minhang Branch, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200240, China;

2. Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China)

Abstract: [Objective] To compare the efficacy and side effects of concurrent intensity modulated radiation therapy and sequential intensity modulated radiation therapy for brain metastases from lung cancer. [Methods] Forty-four patients with brain metastasis from lung cancer admitted to our hospital from January 2018 to July 2019 were randomly divided into two groups. Twenty three patients received simultaneous integrated boost intensity-modulated radiation therapy(SIB-IMRT group), with the whole brain 5-7 field IMRT of 40Gy/20f and tumor bed of 50Gy/20f. Twenty one patients received conformal sequential-intensity radiation therapy(whole brain radiotherapy + three-dimensional conformal radiation therapy, WBRT+3D-CRT group), with the WBRT of 40Gy/20f and the tumor bed P-GTV of 18.4gy/8f. The clinical efficacy, acute adverse reactions and length of hospital stay of the two groups were compared. [Results] The objective response rate(ORR) in SIB-IMRT group and WBRT+3D-CRT group was 82.6% and 52.4%, respectively($P=0.03$). The disease control rate(DCR) of SIB-IMRT group and WBRT+3D-CRT group was 91.3% and 71.4%, respectively($P=0.09$). The median survival time of SIB-IMRT group and WBRT+3D-CRT group was 12.5 months and 8.2 months, respectively. The 1-year and 2-year survival rates of SIB-IMRT group were 53.8% and 29.6% respectively, and those of WBRT+3D-CRT group were 36.5% and 10.9%, respectively. The total survival rate of SIB-IMRT group was significantly higher than that of WBRT+ 3D-CRT group($P=0.03$). There were no acute neurological adverse reactions >grade III and bone marrow suppression > grade III in both groups, the incidence of radiation-induced cerebral edema in the SIB-IMRT group was 17.4%(4/23), and it was 23.8%(5/21) in the WBRT+3D-CRT group ($P=0.60$). The incidence of I~II acute myelosuppression in the two groups was 30.4%(7/23) and 23.8%(5/21)($P=0.62$). There was a significant difference between the two groups in the length of hospital stay for brain metastases ($P<0.01$). [Conclusion] The simultaneous intensity-modulated radiotherapy for lung cancer brain metastases is more effective than conformal sequential increase-dose radiotherapy, without increasing acute adverse reactions, it also can shorten the total treatment time, and save medical resources.

Subject words: intensity-modulated radiotherapy; simultaneous integrated boost; sequential boost; whole brain radiotherapy; brain metastasis of lung cancer

基金项目: 上海市闵行区卫生健康委员会基金项目(2018MW15)

通信作者: 吴开良, 主任医师, 博士生导师; 复旦大学附属肿瘤医院放疗科, 上海市徐汇区东安路 270 号(200032);

E-mail: wk11964@163.com

收稿日期: 2020-04-19; **修回日期:** 2020-06-03

脑转移瘤是常见的成人颅内恶性肿瘤, 大约40%非小细胞肺癌患者在其疾病过程中发生脑转移, 半数患者会致残或直接导致死亡^[1-2]。肺癌脑转移患者预后差, 自然平均生存时间仅1~2个月^[3]。放射治疗被认为是脑转移治疗的基石^[4]。对于脑转移数量有限且预后良好的非小细胞肺癌患者, 转移瘤常采取手术或立体定向放射治疗, 而全脑放射治疗(whole brain radiation therapy, WBRT)通常提供给多发性转移的患者^[5]。全脑放疗范围广, 可以减少脑新发病灶, 但因正常脑组织耐受量的限制, 放射总剂量相对受限, 放疗后约有1/3以上的病变未达到局部控制^[6]。同期加量调强放射治疗(simultaneous integrated boost intensity-modulated radiation therapy, SIB-IMRT)可以使全脑放疗的同时给予脑转移病灶更高的治疗剂量, 而且相对不受病灶数目、体积、形状的限制, 可以在一个计划中设计多个靶区同时加量照射。我们自2018年1月至2019年7月共收治44例肺癌脑转移瘤患者, 现将研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例入选标准

(1) 经细胞学或病理学确诊的原发非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)脑转移患者;(2) 年龄18~75岁;(3) 既往无颅脑放疗或颅脑手术史;(4) 肺癌治疗后发生的脑转移或初治时已发生的脑转移, 脑转移均经颅脑磁共振成像(MRI)或颅脑增强CT确诊;(5) 脑转移灶不位于脑干且转移灶数目 ≤ 5 个;(6) 预期生存期 ≥ 3 个月, Karnofsky 体能状态评分 ≥ 60 分;(7) 近1个月内未接受过化疗;(8) 血常规及肝肾功能正常, 无主要器官的严重功能障碍;(9) 患者对治疗和随访具有良好的依从性。

1.2 病例资料

44例NSCLC脑转移瘤患者, 同期加量调强放疗组(SIB-IMRT组)23例, 男性13例、女性10例, 年龄32~75岁, 中位年龄61岁, 平均年龄(57.6 \pm 12.2)岁。适形序贯加量放疗组(WBRT+3D-CRT组)21例, 男性14

例、女性7例, 年龄35~73岁, 中位年龄63岁, 平均年龄(57.4 \pm 12.3)岁。两组患者在性别、年龄、KPS评分、RPA评分、病理类型、脑转移瘤数目、转移瘤直径、神经系统症状及原发病灶控制方面差异均无统计学意义($P>0.05$)(Table 1)。

1.3 治疗方法

两组患者体位固定及定位方法一样, 患者采用头部热塑膜固定体位, 双上肢置于身体两侧, 采用大孔径螺旋CT连续增强扫描(层厚3.0mm), 将颅脑CT图像经网络传输到Pinnacle放疗计划系统工作站, 参考颅脑增强MRI结合增强CT或与相同层厚的增强MRI融合后勾画靶区, 将颅内转移灶定义为肿瘤靶区GTV, GTV外扩3mm定义为P-GTV; 全脑定义为CTV, 全脑外扩3mm定义为P-CTV。SIB-

Table 1 Distribution and comparison of clinical data of 44 patients with brain metastases

Features	SIB-IMRT (n=23)	WBRT+3D-CRT (n=21)	χ^2	P
Gender			0.48	0.49
Male	13	14		
Female	10	7		
Age(year-old)			0.42	0.52
≤ 60	12	13		
>60	11	8		
KPS			0.54	0.46
<70	9	6		
≥ 70	14	15		
RPA score			0.14	0.93
I	6	5		
II	13	13		
III	4	3		
Pathologic type			1.20	0.55
Squamous cell carcinoma	9	7		
Adenocarcinoma	14	13		
Large cell carcinoma	0	1		
Number of brain metastasis			0.09	0.76
1~3	11	11		
4~5	12	10		
Diameter of lesion (d/cm)			0.05	0.83
≤ 4 cm	18	17		
>4 cm	5	4		
Nervous system symptoms			0.32	0.57
No symptoms	9	10		
Symptomatic	14	11		
Situation of primary lesion control			0.41	0.52
Yes	18	18		
No	5	3		

IMRT 组处方剂量为全脑处方剂量 P-CTV 2.0Gy/次,同步转移灶处方剂量 P-GTV2.5Gy/次,共 20 次,1 次/天,5 次/周。WBRT+3D-CRT 组处方剂量为全脑照射处方量 P-CTV 2.0Gy/次,共 20 次,1 次/天,5 次/周,紧接着行转移灶处方剂量 P-GTV 2.3Gy/次,共 8 次,1 次/天,5 次/周。根据公式:BED=nd×[1+d/(α/β)],α/β 值取 10,SIB-IMRT 组及 WBRT+3D-CRT 组生物等效剂量分别为 62.5Gy 及 62.6Gy,两组生物剂量相近,具有可比性。同时逐层勾画出视交叉、视神经、左右晶体、眼球、脑干、脊髓等危及器官,控制重要器官不超量。两组均采用瓦里安 Clinac iX IGRT 医用直线加速器实施治疗,根据等剂量曲线和剂量体积直方图(dose volume histogram,DVH)进行治疗计划优化,95%等剂量曲线包绕 PTV。所有患者放疗前行每周 1 次 CBCT 验证,放疗前后及放疗中根据患者颅内压增高相关表现情况,酌情使用甘露醇、地塞米松等减轻脑水肿、降颅压措施,保证患者顺利完成放疗。

1.4 疗效评价标准

采用美国肿瘤放射治疗协作组 (RTOG 9508) 疗效评价标准。完全缓解(complete response,CR):影像学检查所有病变消失,停用激素神经系统检查稳定;部分缓解(partial response,PR):影像学检查所有病变缩小大于 50%,服用稳定剂量激素时神经系统检查改善或稳定;稳定(stable disease,SD):病变缩小小于 50%,神经系统检查改善或稳定;进展(progressive disease,PD):任一病变增大、出现新的病变、病变稳定但神经系统检查恶化。

1.5 随访

放疗期间每周评价各种急性不良反应。首次复查于放疗结束后 1 个月进行,之后每 3 个月复查 1 次,1 年后每半年复查 1 次,直至患者死亡或失访。每次复查均行头颅增强 MRI 检查,并记录患者症状、体征、KPS 评分,并评估不良反应。神经系统不良反应采用 RTOG 急性放射反应分级标准,其他不良反应评估采用 CTCAE4.0 评价。

末次随访至 2020 年 3 月 20 日。总生存期(overall survival,OS) 定义为确诊脑转移分组开始至各种原因所致的死亡或末次随访时间。客观缓解率(objective response rate,ORR)=CR+PR,疾病控制率(disease control rate,DCR)= CR+PR+SD。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析,两组间比例差异比较采用 χ^2 检验。两组间均数比较采用 *t* 检验。生存指标采用 Kaplan-Meier 法进行计算,采用 Log-rank 法进行组间差异比较。*P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效比较

所有患者均顺利完成治疗,放疗后 1 个月评价疗效。SIB-IMRT 组客观缓解率为 82.6%,WBRT+3D-CRT 组为 52.4%,两组比较有显著性差异($\chi^2=4.62, P=0.03$)。SIB-IMRT 组疾病控制率为 91.3%,WBRT+3D-CRT 组为 71.4%,两组比较差异无显著性 ($\chi^2=2.92, P=0.09$)(Table 2)。

Table 2 Comparison of short-term efficacy in two groups[n(%)]

Index	SIB-IMRT (n=23)	WBRT+3D-CRT (n=21)	χ^2	<i>P</i>
ORR	19(82.6)	11(52.4)	4.62	0.03
DCR	21(91.3)	15(71.4)	2.92	0.09

SIB-IMRT 组和 WBRT+3D-CRT 组患者的中位生存时间分别为 12.5 个月和 8.2 个月,SIB-IMRT 组 1 年生存率和 2 年生存率分别为 53.8%、29.6%;WBRT+3D-CRT 组 1 年生存率和 2 年生存率分别为 36.5%、10.9%,SIB-IMRT 组的总生存期明显优于 WBRT+3D-CRT 组(*P*=0.03)(Figure 1)。

2.2 放疗相关的急性不良反应比较

两组患者均顺利完成放疗,未出现与放射治疗

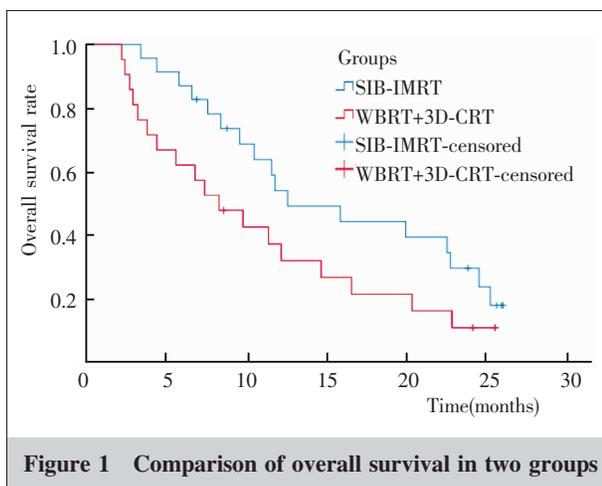


Figure 1 Comparison of overall survival in two groups

相关的脑梗死、颅内出血或死亡病例。急性放疗相关神经系统不良反应主要表现为短期内脑水肿加重引起的恶心、呕吐、乏力、纳差、头痛和神经功能障碍,多发生在放疗初期,经甘露醇及地塞米松静脉治疗后,症状基本缓解,且多为 I~II 级,无 III 级以上急性神经系统不良反应。SIB-IMRT 组放射诱发的脑水肿发生率为 17.4% (4/23),WBRT+3D-CRT 组为 23.8% (5/21),两组急性神经系统不良反应比较无显著性差异($\chi^2=0.28, P=0.60$);两组患者未出现 III 级以上骨髓抑制,部分出现 I~II 级骨髓抑制,考虑与放疗前化疗相关,对症治疗后恢复正常。SIB-IMRT 组 I~II 级急性骨髓抑制发生率为 30.4% (7/23),WBRT+3D-CRT 组为 23.8% (5/21),两组急性血液系统不良反应比较无显著性差异($\chi^2=0.24, P=0.62$)。

2.3 住院治疗时间比较

SIB-IMRT 组住院时间为(30.7±1.96)天,WBRT+3D-CRT 组住院时间为(39.9±1.84)天,两组比较有显著性差异($t=-16.01, P<0.01$)。

3 讨论

全脑放射治疗 (whole brain radiation therapy, WBRT) 曾被公认为是肺癌脑转移的标准治疗方法^[7],但单纯 WBRT 治疗效果不能令人满意,仍有半数以上患者会面临局部病灶未控或复发的风险^[8]。研究指出,在 WBRT 基础上转移灶的局部加量能够提高脑转移瘤的局部控制及减少新发病灶^[9]。一项随机对照 III 期临床研究(RTOG 9508)和一项荟萃分析显示,在全脑放疗基础上联合立体定向放射治疗表现出更好的肿瘤局部控制效果和体力状态,不仅单病灶的转移瘤患者具有更好生存优势,而且预后良好的多发转移瘤患者同样取得较好生存获益^[10]。

随着放射治疗技术的发展,SIB-IMRT 广泛应用于临床治疗。SIB-IMRT 是一种先进的放射治疗技术,它是常规放疗计划的逆过程,首先根据病变靶区及周围重要器官和组织的三维解剖特点,以及预定的病变靶区剂量分布和危器官的限量,借助计划系统计算出各个射野方向上应需要的强度分布,可将亚临床病灶、原发肿瘤的多个靶区的治疗整合在一个计划中完成,在降低正常组织器官受量的同时

能提高 GTV 靶区受量,相对提高分次剂量从而减少照射次数。SIB-IMRT 较 WBRT+SRT 可以缩短放疗时间,Bese 等^[11]前瞻性随机对照研究提示延长放疗时间会直接降低肿瘤的局部控制率,尤其对头颈部肿瘤、肺癌等增殖较快的肿瘤,因此缩短治疗时间意味着可以提高脑转移瘤的局控率。国内外学者认为同期加量调强放疗能更好地保护正常组织,取得更优的全脑及病灶计划靶区的剂量覆盖和适形指数,具有放射生物学优势^[12],避免了两程计划瘤旁正常脑组织的剂量叠加,放射性损伤加重。另有学者研究认为全脑放疗联合同步加量调强放射治疗体积较大的脑转移瘤,早期颅内局控制率高^[13]。Dong 等^[14]回顾性分析 1~7 个脑转移灶的 NSCLC 患者采用 WBRT 37.5 Gy/15 次,同时转移灶同步加量为 52.5 Gy/15 次,ORR 为 73.9%,DCR 为 100%,OS 达 20.0 个月,6 个月和 1 年 OS 率分别为 87.0% 和 69.6%,无 IV 级不良事件,仅有 4.3% III 级恶心和呕吐。SIB-IMRT 治疗具有良好的耐受性,并证明了 SIB-IMRT 是可行的方案。基于此,本研究采用全脑同期加量放疗技术对比全脑序贯加量放疗技术,SIB-IMRT 组客观缓解率为 82.6%,WBRT+3D-CRT 组客观缓解率为 52.4%,两组差异有统计学意义 ($P=0.03$)。SIB-IMRT 组 1、2 年生存率分别为 53.8%、29.6%,WBRT+3D-CRT 组为 36.5%、10.9%,SIB-IMRT 组和 WBRT+3D-CRT 组患者的中位生存时间分别为 12.5 个月和 8.2 个月,SIB-IMRT 组的总生存时间明显优于 WBRT+3D-CRT 组 ($P=0.03$)。两组患者均未出现 III 级及以上急性不良反应。同时 SIB-IMRT 组的住院时间明显短于 WBRT+3D-CRT 组。本研究在疗效及不良反应方面与国内学者常娜等^[6]采用全脑同期推量调强放疗的研究结果相类似,客观缓解率为 77%,中位生存时间为 384 天,急性不良反应主要为 I~II 级反应。肺癌脑转移瘤采用 SIB-IMRT 技术放疗取得较好疗效,可能原因有:①缩短治疗总疗程、减少放疗摆位次数,多个病灶可采用单中心照射,减少了因摆位引起的误差,提高治疗准确性;②快速缓解患者因颅内病灶压迫所致语言功能障碍、肢体活动障碍、颅内高压等症状,提高了患者治疗依从性,治疗配合度更佳;③SIB-IMRT 技术能够提高放疗靶区适形度及肿瘤局部放疗剂量、更好地保护危及器官、缩短治疗时间,提高治疗增益比,避免延长放疗

时间,造成肿瘤细胞加速再增殖。

综上所述,采用同期加量调强放疗技术治疗肺癌脑转移瘤安全有效,较适形序贯加量放疗疗效佳,未增加急性不良反应,缩短了总治疗时间,节省了医疗资源。

参考文献:

- [1] Suh JH, Kotecha R, Chao ST, et al. Current approaches to the management of brain metastases[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(5): 279–299.
- [2] Fabrice Barlesi, Pascale Tomasini. Non-small-cell lung cancer brain metastases and PD-(L)1 immune checkpoint inhibitors[J]. *Lancet*, 2020, 21(5): 607–608.
- [3] Shi YK, Sun Y, Yu JM, et al. China experts consensus on the diagnosis and treatment of brain metastases of lung cancer(2017 version) [J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2017, 20 (1): 1–13. [石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国肺癌脑转移诊治专家共识 (2017年版)[J]. *中国肺癌杂志*, 2017, 20 (1): 1–13.]
- [4] Khalifa J, Amini A, Popat S, et al. Brain metastases from NSCLC: radiation therapy in the era of targeted therapies [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(10): 1627–1643.
- [5] Rafal Dziadziuszko. Whole brain radiotherapy for patients with non - small cell lung cancer with EGFR mutations— why and when? [J]. *Journal of Thoracic Oncolog*, 2016, 11 (10): 1604–1605.
- [6] Chang N, Qian LL, Zhao YF, et al. Preliminary analysis of clinical efficacy of whole brain simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy in patients with brain metastases[J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2018, 27(11): 955–958. [常娜, 钱立庭, 赵于飞, 等. 脑转移癌全脑同期推量 IMRT 疗效初步分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2018, 27(11): 955–958.]
- [7] Lv JC, Liu BL, Quan XY, et al. Research progress in radiotherapy for brain metastases of non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2019, 28 (1): 61–64. [吕进财, 刘百龙, 全晓月, 等. 非小细胞肺癌脑转移放疗研究进展[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2019, 28 (1): 61–64.]
- [8] Luo Q, Chen F, Chen XM et al. Meta-analysis of efficiency and safety of WBRT±temozolomide in treatment of brain metastases from NSCLC [J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2019, 28(5): 326–333. [罗清, 陈芳, 陈旭梅, 等. WBRT±替莫唑胺对 NSCLC 脑转移疗效及安全性比较的 Meta 分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2019, 28(5): 326–333.]
- [9] Murray L, Menard C, Zadeh G, et al. Radiosurgery for brainstem metastases with and without whole brain radiotherapy: clinical series and literature review[J]. *J Radiat Oncol*, 2017, 6(1): 21–30.
- [10] Khan M, Lin J, Liao G, et al. Whole brain radiation therapy plus stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases leading to improved survival in patients with favorable prognostic factors[J]. *Front Oncol*, 2019, 9(205): 1–8.
- [11] Bose NS, Hendry J, Jeremic B. Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumor sites and practical methods for compensation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, 68(3): 654–661.
- [12] Ma YC, Xiao JP, Bi N, et al. Whole-brain irradiation with simultaneous integrated boost by helical tomotherapy for multiple brain metastases: dosimetric and clinical analyses [J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2018, 27(5): 435–440. [马玉超, 肖建平, 毕楠, 等. HT 全脑+病灶同步推量放疗多发性脑转移瘤剂量学及临床分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2018, 27(5): 435–440.]
- [13] Edwards AA, Keggin E, Plowman PN, et al. The developing role for intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in the non-surgical treatment of brain metastases[J]. *The British of Radiology*, 2010, 83(986): 133–136.
- [14] Dong YP, Zhang YK, Zhang TY, et al. Feasibility and efficacy of simultaneous integrated boost intensity-modulated radiation therapy based on MRI-CT fusion in patients with brain metastases of non-small cell lung cancer[J]. *J Cancer*, 2018, 9(23): 4477–4483.