文章编号:1000-5404(2008)18-1759-03

论著

# 伊立替康联合顺铂加同期适形放疗治疗12例非小细胞肺癌

张 洪,王 瑾,周晓娟,李 燕,沈娅丽,王 辛,钟仁明 (四川大学华西医院放疗科,成都 610041)

**摘 要:目的** 探讨伊立替康/顺铂联合影像引导放疗对非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)的疗效和可行性。**方法** 晚期NSCLC患者,行为状态评分为0~1,化疗方案为顺铂75 mg/m$^2$(分3次于第1~3天给药),伊立替康设3个剂量组(50、60、70 mg/m$^2$),分别于第1、8、15天给药,28 d重复,共给予2~3个周期,同期采用kV-CBCT引导3D适形胸部放疗[2.0 Gy/(次·d),总剂量66 Gy]。**结果** 伊立替康最大耐受剂量为60 mg/m$^2$,剂量限制毒性为中性白细胞减少和食管炎。肿瘤缓解率75%,中位生存期11.5个月,随访未观察到症状性肺炎或食管炎发生。**结论** Ⅲ期NSCLC患者采用胸腔图像引导3D适形放疗66 Gy联合同步伊立替康加顺铂化疗(伊立替康60 mg/m$^2$,顺铂75 mg/m$^2$),能为患者耐受。

**关键词:** 伊立替康; 放化疗; 最大耐受剂量
**中图法分类号:** R730.53;R730.55;R737.9 **文献标识码:** A

# Concomitant chemiotherapy of irinotecan plus cisplatin and conformal therapy for non-small cell lung cancer

ZHANG Hong, WANG Jin, ZHOU Xiao-juan, LI Yan, SHEN Ya-li, WANG Xin, ZHONG Ren-ming (Department of Radiation Oncology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 510041, China)

**Abstract: Objective** To study the feasibility of irinotecan plus cisplatin and image-guided radiotherapy in treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Twelve patients with locally advanced NSCLC and a performance status of 0 or 1 were eligible. The protocol consisted of escalating doses of irinotecan on days 1, 8 and 15, and cisplatin (75 mg/m$^2$, administered equal split doses on days 1 – 3) for a total of 2 to 3 cycles combined with concurrent kV-CBCT guided 3D conformal radiotherapy (2.0 Gy daily for a total dose of 66 Gy). **Results** The maximum tolerable dose of irinotecan was 60 mg/m$^2$, and the dose-limiting toxicity was neutropenia and esophagitis. Tumor response was observed in 75% cases. The median survival time of the 12 patients enrolled was 11.5 months, and no symptomatic pneumonitis or esophagitis presented. **Conclusion** Accompanied by conformal therapy, the tolerated dose that irinotecan at 60 mg/m$^2$ on days 1, 8, 15, and cisplatin at 75 mg/m$^2$ is recommended for phase Ⅱ trial.

**Key words:** irinotecan; chemoradiotherapy; maximum tolerated dose

局部进展期(Ⅲ$_a$/Ⅲ$_b$)非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)预后差。常规单纯胸部外放疗60 Gy/6周局部复发率35%,5年生存率仅5%,提高照射剂量可望增加NSCLC局部控制率[1],但常规放射治疗技术由于受照射正常组织的体积大而难以提高肿瘤照射剂量。图像引导放射治疗技术通过精确的靶区定位可使肿瘤照射剂量分布与治疗计划相符合,并缩小摆位误差,从而可能减少正常组织的照射剂量,为增加肿瘤放疗剂量、提高局部控制提供了基础[2]。

同步放化疗已成为Ⅲ期NSCLC的标准治疗,可以显著提高局部晚期NSCLC的5年生存率[3]。化疗主要采用含铂和第3代细胞毒药物的两药联合,特异性DNA拓扑异构酶Ⅰ抑制剂伊立替康(irinotecan)作用于细胞DNA合成期,通过与拓扑异构酶Ⅰ和DNA形成的复合体的稳定结合,特异性抑制DNA,引起DNA单链断裂,在细胞复制阶段这一断裂可使DNA产生不可逆的损伤,最终导致肿瘤细胞死亡。放射治疗主要作用于$G_2$/M期,DNA合成期对放射线较抗拒,因此伊立替康具有放疗增敏作用。伊立替康联合铂类治疗晚期NSCLC有效率与其他3代细胞毒药物相当[4-6]。为了探索局部晚期NSCLC新的放化疗联合治疗方法,我们对12例Ⅲ期NSCLC患者采用千伏级锥形束断层(kilovolt cone beam computed tomography, kV-CBCT)图像引导精确放疗联合同期伊立替康加顺铂化疗的Ⅰ期临床研究,对伊立替康耐受剂量以及该方案的疗效和毒性作一初步评价。

**基金项目:** 四川省科技攻关项目(03SG022-008)
Supported by the Foundation for the Sci & Tech Research Project of Sichuan Province (03SG022-008)
**作者简介:** 张 洪,男,四川省南充市人,硕士,主治医师,主要从事肿瘤放射治疗和化疗方面的研究。电话:15902857929
**通信作者:** 王 瑾,E-mail:jinwang593@yahoo.com.cn
**收稿日期:** 2008-01-24;**修回日期:** 2008-06-24

## 1 资料与方法

### 1.1 病例资料

2006年8月至2007年8月本科12例Ⅲ期NSCLC患者,其中男性10例,女性2例;年龄46~76岁,中位年龄63岁;病理类型:鳞癌9例,腺癌3例;分期:$Ⅲ_a$ 2例,$Ⅲ_b$ 10例,患者入组接受至少2个周期同期放化疗。

### 1.2 纳入及排除标准

经组织学或细胞学证实的$Ⅲ_a$或$Ⅲ_b$期NSCLC,且符合下列条件:①病理证实的锁骨上淋巴结转移,恶性胸腔积液或心包积液;②既往未接受过放化疗;③ECOG行为状态评分0~1;④血红蛋白≥9.1 g/L;⑤白细胞计数≥$3.0\times10^9$/L;⑥血小板计数≥$100\times10^9$/L;⑦肺功能:FEV1≥1.5 L;⑧血清肌酐低于135 μmol/L;⑨血清胆红素<正常值上限1.5倍,ALT或AST低于正常值上限2.5倍;⑩CT扫描为可测量病灶;⑪病变大小应满足其3D放疗计划达到以下标准:接受20 Gy照射双肺总体积V20<30%,平均食管受照射剂量<40 Gy,接受55 Gy的食管体积(V55)<33%。排除标准:①严重感染;②上腔静脉综合征。

### 1.3 研究设计

伊立替康起始剂量为50 mg/$m^2$,第1、8、15天,按10 mg/$m^2$增量设计3个剂量组:50 mg/$m^2$、60 mg/$m^2$和70 mg/$m^2$。每个剂量组纳入3例,若任一剂量组发生1例以上治疗相关的剂量限制性毒性(dose limiting toxicity, DLT),再对该剂量组增加3例进行试验,若无DLT出现,则进入高1个等级剂量。DLT定义为根据国家肿瘤研究所通用毒性标准NCI CTC 3.0评分的4度血小板减少和中性白细胞减少或3度中性白细胞减少伴发热;以及根据美国放射治疗协作组RTOG评分标准的3或4度食管炎或肺炎,或包括腹泻的其他3或4度非血液学毒性(不含脱发,恶心和呕吐)。最大耐受剂量MTD定义:比有1/3以上病例发生DLT的剂量组低1个水平的剂量。

### 1.4 化疗方案

伊立替康(开普拓®,CAMPTO®,英国辉瑞)于第1、8、15天经静脉1 h输入,顺铂75 mg/$m^2$(分成3次于第1~3天给药),每4周重复。每个患者计划完成同步2个周期、1~2个周期巩固化疗。剂量调整:每周复查血常规,若化疗第1天粒细胞低于1 500/$mm^3$,血小板低于80 000/$mm^3$,化疗延迟直至恢复达到入组标准,若出现3或4度血液学毒性以及3度食管炎,暂停化疗和放疗,给予对症支持治疗直至恢复到1度以上,若发生3度以上急性放射性肺炎,暂停化放疗,其后续治疗根据患者状态决定是否终止或减量。对发生4度骨髓抑制或3度骨髓抑制伴发热的患者,给予人重组粒细胞集落刺激因子或白介素-11治疗,若3度骨髓抑制在中断治疗后3 d未恢复但无进展(4度或伴发热),亦根据状况给予人重组粒细胞集落刺激因子或白介素-11治疗治疗。若延迟超过2周,应退出研究。

### 1.5 放射治疗

1.5.1 放疗计划 定位应用螺旋CT扫描,采用MedTech体部固定架及热塑膜固定于治疗体位,扫描范围从第6颈椎到第2腰椎,层厚5 mm。扫描图像传输到Precise计划工作站,采用Elekta PrecisePLAN Release 2.10设计3D适形放射治疗计划。放疗计划根据肿瘤计划靶体积(planning target volume, PTV)和正常组织结构的剂量直方图(dose volume histogram, DVH)分析设计靶区勾画:GTV(肿瘤靶体积):肺窗下根据临床、内窥镜、影像检查所见原发肿瘤外1 mm,以及纵隔转移淋巴结(纵隔窗下纵隔或肺门淋巴结短径≥1 cm);CTV(临床靶体积):GTV外放5 mm;PTV:CTV外放5 mm。照射野设计和剂量:围绕靶区设计多野共面或非共面射束,处方剂量包含95% PTV,原发病变与转移性淋巴结肿大:66 Gy/33次;CTV:50 Gy/25次,对未受累的肺门或纵隔淋巴结均不进行预防性照射。放疗采用6 MV X射线,SYNERGY®系统的小多叶系统照射,野大小为16 cm×21 cm,等中心叶片宽度4 mm。放疗于化疗第1天同期进行。

1.5.2 图像引导放射治疗(IGRT)系统 由Elekta®数字化加速器和图像功能组成。图像功能包括KV级锥形束断层扫描图像(kV-CBCT)和iViewGT™(MV级影像)。治疗时XVI图像获取采用扫描参数为:100~120 kV, M20过滤(FOV 42.6 cm),旋转扫描角度从182~260°开始,至100~180°结束,扫描剂量10~16 mGy,361~647帧。

1.5.3 在线摆位误差调整 患者每次照射前进行CBCT扫描,根据系统的匹配功能,将CBCT图像和计划CT图像及其靶中心匹配,获得靶中心X、Y、Z 3个方向的误差。以移动治疗床来校正摆位误差。如果第1次CBCT匹配后3个方位误差均≤2 mm,则不进行第2次扫描,直接实施照射。每个患者于最初5次治疗时调整误差后第2次获取验证CBCT,计算分次间误差(分次间误差是指治疗时患者解剖位置与模拟计划之间的差别),由于每次治疗的CBCT图像均与计划CT比较,因此治疗前的首次摆位CBCT误差可以看作是调整前分次间误差。

### 1.6 疗效评价

根据NCI和RTOG标准评价[5]治疗毒性反应,分析接受20 Gy(V20)和30 Gy(V30)剂量总肺体积和肺毒性,疗效评价采用WHO评价标准:完全缓解:可测量肿瘤完全消失;部分缓解:病灶最长径之和缩小30%以上;疾病进展:病灶最长径之和增加≥20%或出现新病灶;疾病稳定:病灶最长径之和缩小小于30%或增加小于20%[7]。

治疗后每3个月随访1次:进行全面查体,胸部X线片或CT扫描,脑MRI、血生化与常规检查。

### 1.7 统计学分析

生存时间以首次伊立替康给药至患者死亡或最近1次随访计,生存率分析采用Kaplan-Meier法(SPSS 13.0统计软件)。

## 2 结果

3个剂量组中只有70 mg/$m^2$剂量组因最初3例患者中1例于第2周期化疗时发生了4度粒细胞减少而增加3例继续采用该剂量研究,所有患者至少完成2个周期化疗,平均2.4个周期(共2~3个)。

### 2.1 急性毒性

急性毒性见表1。主要的血液毒性反应为粒细胞减少,1例3度血液毒性发生于第1周期化疗第2周,其余3度血液毒性均发生于第2周期化疗后,2例4度血液毒性分别发生于第2周期第1周和3周给药后,所有3度以下血液毒性均未给予粒细胞集落刺激因子治疗,于支持治疗和暂缓治疗后恢复至1度以上开始治疗。伊立替康50 mg/$m^2$剂量组中1例患者因3度白细胞减少推迟化疗4 d,60 mg/$m^2$剂量组中2例推迟化疗4~7 d,70 mg/$m^2$剂量组中2例3度白细胞减少患者推迟化疗5~6 d,70 mg/$m^2$剂量组中2例因出现4度白细胞减少而延迟放疗5 d,延迟化疗8 d。50 mg/$m^2$与60 mg/$m^2$剂量组中均无4

度骨髓抑制发生。全部病例中仅 1 例(70 mg/m$^2$)患者于放疗第 4 周发生 3 度急性放射性食管炎,给予暂缓放疗 7 d 和支持治疗后继续治疗。3 个剂量组中均无 2 度以上肺毒性发生,12 例患者出现 1 度干咳。由于 70 mg/m$^2$剂量组中发生 3 例 DLT,即 2 例 4 度骨髓抑制和 1 例 3 度急性食管炎,而其余 2 个剂量组均无 DLT 发生,因此可以将低于此剂量仅 1 个剂量梯度即伊立替康 60 mg/m$^2$确定为本组研究中伊立替康 MTD。

**表 1　急性毒性(NCI CTC 3.0)反应结果**(例数)

| 伊立替康剂量 | $n$ | 血液学毒性 | | | | 非血液学毒性 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 白细胞 | 粒细胞 | 血红蛋白 | 血小板 | 厌食 | 腹泻 | 放射性食管炎 | 放射性肺炎 |
| 50 mg/m$^2$ | 3 | 2/0 | 2/0 | 0/0 | 1/0 | 1/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| 60 mg/m$^2$ | 3 | 2/0 | 2/0 | 0/0 | 1/0 | 2/0 | 1/0 | 0/0 | 0/0 |
| 70 mg/m$^2$ | 6 | 2/2 | 2/2 | 0/0 | 2/1 | 2/0 | 0/0 | 1/0 | 0/0 |

表中数据斜线前后分别为发生 3 度和 4 度急性毒性反应例数

### 2.2　图像引导放疗摆位误差

摆位误差调整前后 CBCT 扫描结果显示经在线误差检测与调整后摆位误差明显缩小(表 2),并由此可以缩小放疗计划靶体积(PTV)5 ~ 11 mm。DVH 分析显示全部患者 V20 均小于 30%。

**表 2　kV-CBCT 图像引导纠正摆位误差前后系统误差(Σ)、随机误差(σ),PTV 摆位边界的对比(mm)**

| 误差方向 | 调整前 | | | | 调整后 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | mean | Σ | σ | margin | mean | Σ | σ | margin |
| 左右 | −0.7 | 2.4 | 0.8 | 6.6 | −0.1 | 0.5 | 0.8 | 1.8 |
| 头足 | −0.2 | 4.8 | 1.7 | 13.2 | 0.0 | 0.7 | 0.5 | 2.1 |
| 前后 | 0.5 | 2.6 | 2.1 | 8.0 | 0.1 | 0.7 | 0.6 | 2.2 |

### 2.3　肿瘤缓解

治疗结束后 1 个月对肿瘤消退情况进行评价,结果显示伊立替康 50 mg/m$^2$剂量组中,2 例部分缓解,1 例为肿瘤稳定;60 mg/m$^2$ 剂量组中 2 例完全缓解,1 例部分缓解;70 mg/m$^2$剂量组中 2 例完全缓解,2 例部分缓解,2 例出现远处转移,总缓解率为 75%(9/12)。

### 2.4　远处转移与后遗症

12 例患者随访 3 ~ 12 个月,4 例死于广泛转移。无 2 度以上骨髓或食管、肺毒性出现。中位生存期 11.5 个月。

## 3　讨论

目前为数不多的伊立替康联合化疗治疗肺癌的Ⅰ/Ⅱ期临床研究结果显示可以提高肿瘤局部消退率和延长生存期[5,6],其主要毒性为血液学毒性、急性放射性肺炎、食管炎和腹泻。伊立替康联合顺铂单独治疗 NSCLC 的剂量多采用 60 ~ 80 mg/m$^2$。Fukuda 等[7]采用伊立替康 50 mg/m$^2$ 与 60 mg/m$^2$,第 1、8、15 天给药和顺铂 80 mg/m$^2$ 联合同期分段放疗(28 Gy + 32 Gy/9 周,2 Gy/次)的Ⅰ/Ⅱ期临床研究结果:总有效率 83%,中位生存期 20.1 个月,无疾病进展时间 8.2 个月,2 个剂量组发生 4 度骨髓抑制分别为 41% 和 63%,3 或 4 度腹泻均为 19%,该研究报道的毒性较为显著,可能与采用的常规纵隔预防照射有关。

本研究显示伊立替康/顺铂联合同步放射治疗的主要毒性为骨髓抑制,采用本研究结果推荐的最大耐受剂量 60 mg/m$^2$,无 4 度骨髓抑制,仅 2 例发生 3 度白细胞减少,其中 1 例合并发生 3 度血小板减少。且 3 个剂量组均无 2 度以上肺毒性发生,仅有 1 例 70 mg/m$^2$剂量组的病例出现 3 度食管炎。本研究采用了 kV-CBCT 图像引导技术对每次放疗前进行了在线摆位误差调整以及对未受累的纵隔淋巴结引流区未行预防性放射治疗,调整后边界缩小最大达 11 mm,从而有效减少了 PTV,使正常肺组织受照体积减少。研究显示放射性肺炎和食管炎均分别与受照射的肺和食管体积以及剂量有关,放射性肺炎与接受 30 Gy 的肺体积显著相关($P$ = 0.003)[8],放射性食管炎与接受 35 Gy 体积(V35)有关[9]。本试验中 3 个剂量组无 1 例肺照射体积≥30 Gy,3 个组均仅出现 1 度放射性肺炎,60 mg/m$^2$组和 70 mg/m$^2$组均有 1 例患者出现 2 度放射性食管炎。全组总有效率 75%(9/12),与其他 3 代细胞毒药物联合放射治疗的近期疗效相当。随访 12 个月,中位生存期 11.5 个月。

本研究结果表明Ⅲ期 NSCLC 患者采用胸腔图像引导 3D 适形放疗 66 Gy 联合同步伊立替康加顺铂化疗,伊立替康 60 mg/m$^2$(d1、8、15),顺铂 75 mg/m$^2$,能为患者耐受,可以作为最大耐受剂量进行Ⅱ期临床试验以进一步评价其疗效和毒性。

## 参考文献:


[1] Perez C A, Pajak T F, Rubin P, *et al*. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group[J]. Cancer, 1987, 59(11): 1874 - 1881.

[2] Guckenberger M, Meyer J, Wilbert J, *et al*. Intra-fractional uncertainties in cone-beam CT based image-guided radiotherapy (IGRT) of pulmonary tumors[J]. Radiother Oncol, 2007, 83(1): 57 - 64.

[3] Auperin A, Le-Pechoux C, Pignon J P, *et al*. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients [J]. Ann Oncol, 2006 , 17(3): 473 - 483.

[4] Baggstrom M Q, Stinchcombe T E, Fried D B, *et al*. Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. J Thorac Oncol, 2007, 2(9): 845 - 853.

[5] Langer C J, Somer R, Litwin S, *et al*. Phase I study of radical thoracic radiation, weekly irinotecan, and cisplatin in locally advanced non-small cell lung carcinoma[J]. J Thorac Oncol, 2007, 2(3): 203 - 209.

[6] Takiguchi Y, Moriya T, Asaka-Amano Y, *et al*. Phase II study of weekly irinotecan and cisplatin for refractory or recurrent non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2007, 58(2): 253 - 259.

[7] Fukuda M, Soda H, Fukuda M, *et al*. Irinotecan and cisplatin with concurrent split-course radiotherapy in locally advanced nonsmall-cell lung cancer : a multiinstitutional phase 2 study [J]. Cancer, 2007, 110(3): 606 - 613.

[8] Rodrigues G, Lock M, DSouza D, *et al*. Prediction of radiation pneumonitis by dose-volume histogram parameters in lung cancer--a systematic review[J]. Radiother Oncol, 2004, 71(2): 127 - 138.

[9] Taked K, Nemoto K, Saito H, *et al*. Dosimetric correlations of acute esophagitis in lung cancer patients treated with radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 62(3): 626 - 629.


(编辑　汪勤俭)