呼吸危重症

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001101

IMRT联合后程立体定向放射治疗局部中晚期非小细胞肺癌的近期疗效分析

罗　茜，王　颖，吴永忠，周　伟，柳先锋

（重庆市肿瘤研究所/医院/癌症中心放疗科，重庆　400030）

【摘　要】目的：比较适形调强放射治疗（intensity modified radiotherapy，IMRT）联合后程立体定向放射治疗（stereotactic body radiotherapy，SBRT）与单纯 IMRT 治疗局部中晚期非小细胞肺癌的疗效。**方法**：将 90 例局部中晚期非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）患者随机分成试验组和对照组，各 45 例。试验组采用 IMRT 联合后程 SBRT，先行 IMRT，常规分割剂量至 50 Gy/5 周，再采用 SBRT 推量 17.5 Gy/1 周；对照组采用 IMRT，常规分割剂量至 70 Gy/7 周。在放疗结束 3~6 个月后行肺部增强 CT 检查，采用实体瘤治疗疗效评价标准（response evaluation criteria in solid tumors，RECIST）评价完全缓解率（complete remission，CR）和部分缓解率（partial remission，PR）。按照放射治疗肿瘤学组（radiation therapy oncology group，RTOG）标准评价正常组织急性反应。**结果**：试验组治疗的有效率（CR+PR）明显高于对照组，分别为 84.44%和 66.67%，2 组之间有统计学差异（P=0.05）。试验组的放射性肺炎发生率要低于对照组，分别为 4.44%和 13.33%，但 2 组之间无统计学差异（P=0.138）。2 组放射性食管炎发生率分别为 44.44%和 48.89%，2 组之间亦无统计学差异（P=0.822）。放射性脊髓炎均未发生。**结论**：IMRT 联合后程立体定向放射治疗局部中晚期非小细胞肺癌安全有效，疗效优于单纯 IMRT 放疗，且引起的急性组织反应少，故临床上值得推广应用。

作者介绍：罗　茜，Email：luoqian919@163.com，
研究方向：肿瘤放射治疗。

通信作者：王　颖，Email：wangying_cq@hotmail.com。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20161215.1553.068.html
（2016-12-15）

参　考　文　献

[1] Sweeney RM，McAuley DF.Acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet，2016[Epub ahead of peint].

[2] Zemans RL，Matthay MA. Bench-to-bedside review:the role of the alveolar epithelium in the resolution of pulmonary edema in acute lung injury[J]. Crit Care，2004，8(6)：469-477.

[3] 刘　丹，周发春. 川芎嗪对脓毒症诱导的急性肺损伤小鼠血管内皮生长因子水平变化的影响[J]. 中国生物制品学杂志，2011，24(2)：199-202.

[4] Zhao S，Zhang Y，Chen Q，et al.A modified "double-hit" induced acute lung injury model in rats and protective effects of tetramethylpyrazine on the injury via Rho/ROCK pathway[J]. Int J Clin Exp Pathol，2015，8(5)：4581-4587.

[5] Huang B，Wang DX，Deng W. Protective effects of dexamethasone on early acute lung injury induced by oleic acid in rats[J]. Int J Clin Exp Med，2014，7(12)：4698-4709.

[6] Matthay MA. Alveolar fluid clearance in patients with ARDS：does it make a difference?[J]. Chest，2002，122(s6)：340-343.

[7] Verkman AS. More than just water channels：unexpected cellular roles of aquaporins[J]. J Cell Sci，2005，118(Pt 15)：3225-3232.

[8] Bai C，Fukuda N，Song Y，et al. Lung fluid transport in aquaporin-1 and aquaporin-4 knockout mice[J]. J Clin Invest，1999，103(4)：555-561.

[9] Qi QY，Chen W，Li XL，et al. H2S protecting against lung injury following limb ischemia-reperfusion by alleviating inflammation and water transport abnormality in rats[J]. Biomed Environ Sci，2014，27(6)：410-418.

[10] Hasan B，Li FS，Siyit A，et al. Expression of aquaporins in the lungs of mice with acute injury caused by LPS treatment[J]. Respir Physiol Neurobiol，2014，200：40-45.

[11] Jin LD，Wang LR，Wu LQ，et al. Effects of COX-2 inhibitor on ventilator-induced lung injury in rats[J]. Int Immunopharmacol，2013，16(2)：288-295.

[12] Han G，Ma L，Guo Y，et al. Hyperbaric oxygen therapy palliates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats by upregulating AQP1 and AQP5 expression[J]. Exp Lung Res，2015，41(8)：444-449.

[13] Wang F，Huang H，Lu F，et al. Acute lung injury and change in expression of aquaporins 1 and 5 in a rat model of acute pancreatitis[J]. Hepatogastroenterology，2010，57(104)：1553-1562.

（责任编辑：冉明会）

【关键词】后程立体定向放射治疗；适形调强放射治疗；非小细胞肺癌；放射治疗
【中图分类号】R734.2 【文献标志码】A 【收稿日期】2015-12-19

Clinical efficacy of IMRT combined with late course stereotactic body radiotherapy for local middle-late stage non-small cell lung cancer

Luo Qian, Wang Ying, Wu Yongzhong, Zhou wei, Liu Xianfeng

(Department of Radiation Oncology, Chongqing Cancer Institute & Hospital & Cancer Center)

【Abstract】***Objective***: To compare the clinical efficiency of intensity modified radiotherapy (IMRT)/stereotactic body radiotherapy (SBRT) with that of IMRT in the treatment of local middle-late stage non-small cell lung cancer. ***Methods***: Totally 90 patients with local middle-late stage non-small cell lung cancer(NSCLC) were randomly divided into two groups: experimental group(45 patients) and control group(45 patients). The experimental group was firstly treated by IMRT plan(conventional fractionation to a total dose of DT 50 Gy/5 weeks) and then followed by SBRT plan(hypo-fractionation to a total dose of DT 17.5 Gy/1 weeks).The control group was treated by mere IMRT plan(conventional fractionation to a total dose of DT 70 Gy/7 weeks). Lung enhanced CT scanning were performed 3 to 6 months after radiotherapy. Complete remission(CR) and partial remission(PR) rates were assessed according to the RECIST criterion. Acute inflammatory reaction of normal tissue were assessed according to the RTOG criterion. ***Results***: The CR and PR rates of experimental group were remarkably higher than those of control group, 84.44% and 66.67%, respectively. There were statistically significant differences between the two groups(P=0.05). The incidence rate of radioactive pneumonia in experimental group was inferior to that of control group, 4.44% and 13.33%, respectively. The incidence rates of radioactive esophagitis were 44.44% and 48.89%, respectively. No significant difference was found between two groups regarding incidence rate of radioactive pneumonia (P=0.138) and radioactive esophagitis (P=0.822). No radioactive myelitis were found in either groups. ***Conclusions***: Compared with IMRT, IMRT/SBRT is safer and more effective. And the acute tissue side reactions rarely occurred. Therefore, it could be extended and widely used in clinical work in the future.

【Key words】stereotactic body radiotherapy; intensity modified radiotherapy; non-small cell lung cancer; radiotherapy

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)约占所有肺癌病例的 84%[1]。大部分患者待出现症状时就诊，确诊时已属中晚期，失去手术机会。据报道其中有 34%为Ⅰ期和Ⅱ期，28%为Ⅲ期，38%为Ⅳ期[2]。对于不能手术的非小细胞肺癌患者，放射治疗仍是主要的治疗方式。

随着放射治疗技术的不断进展，三维精确放射治疗技术已基本取代常规二维放射治疗技术。后程立体定向放射治疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)是利用三维治疗计划系统确定 X(Y)射线的线束方向，精确地计算出靶区与邻近重要器官间的剂量分布计划，使射线对病变实施“手术”式照射。SBRT 与常规的外照射相比较，具有靶区小、单次剂量高、靶区定位和治疗立体定向参数要求特别精准等特点。SBRT 已被作为有效且安全的治疗手段广泛应用于早期肺癌，尤其是非手术病例[3-4]。与常规放疗相比，SBRT 提供了一个良好的局部控制和生存获益[3]。而在局部中晚期非小细胞肺癌中，因靶区较大，SBRT 的作用受到限制。适形调强放射治疗(intensity modified radiotherapy, IMRT)在中晚期非小细胞肺癌中疗效确切，对于大小靶区均能精确适形，但单次剂量不高，周围正常组织低剂量范围相对大，总治疗时间相对较长。本研究对比单纯 IMRT 与 IMRT 联合 SBRT 2 种放疗手段在治疗 NSCLC 中的作用，探讨后者能否在保证疗效同时减轻不良反应。

1 资料与方法

1.1 患者选择

病例入选标准：①选取卡氏评分(Karnofsky performance score, KPS)≥70 分，经病理及免疫组化确诊为非小细胞肺癌的患者，预计生存期大于 3 个月，已行 2~4 程化疗，疗效评价未达完全缓解者或拒绝化疗患者。②基因检测无突变或患者拒绝靶向治疗。③肺部 CT、腹部及全身浅表淋巴结彩超、脑

MRI、全身骨显像、部分行 PET-CT 等检查，证实为局部中晚期，原发灶大于 5 cm，纵隔淋巴结无转移，未发现远处器官转移征象。④经血常规、肝肾功能、心电图、心脏彩超、肺功能等检查无放疗禁忌。

1.2 定位方法

患者取仰卧位，双前臂交叉握肘上举置于额头处，采用热塑体膜固定，在 CT 模拟机下行平静呼吸 CT 扫描，扫描范围包括环状软骨至肋膈角下缘 2 cm 的距离，完整包括锁骨上下、全肺、纵隔淋巴引流区、食管、气管支气管、心脏大血管、椎体，获得 CT 图像后通过专用网络传输到 Eclipse8.6 放射治疗计划系统。

1.3 放射治疗计划设计

1.3.1 靶区勾画 根据 ICRU50 及 ICRU62 号报告勾画靶区。放疗靶区主要包括原发肿瘤区(gross tumor volume，GTV)、临床靶区(clinical target volume，CTV)及 CTV 外放 5~10 mm 的计划靶区(planning target volume，PTV)。GTV 肺内病灶在肺窗中勾画，GTV 基础上外放 6~8 mm 为 CTV，调整不要超出解剖边界，除非外侵，并考虑纵隔内器官和大血管的屏障作用，均行肺门淋巴引流区预防性照射；若肺门淋巴结转移，则需同侧纵隔预防性照射；勾画包括肺、脊髓、心脏、食管等危及器官。

1.3.2 计划设计 采用 Varian IX 直线加速器的 6MV-X 线实施放射治疗。在 Eclipse8.6 治疗计划系统进行放射治疗的计划设计。IMRT 计划：Varian 公司直线加速器，固定野适形调强技术，6MV-X 线，常规分割，DT：PTV 50 Gy/25 次，2 Gy/次，5 次/周；对照组则全程 IMRT 剂量至 70 Gy/35 次。SBRT 计划：上海伽玛星医疗集团的钴 60 机(陀螺刀)，采用立体定向放射治疗技术，1.25 mV γ 射线，DT：50%等剂量曲线包括 PTV，3.5 Gy/次，5 次/周，共 5 次，总剂量为 17.5 Gy/5 次。危及器官限量，肺 V5 小于 50%，肺 V20 小于 28%，脊髓 Dmax 小于 40 Gy，心脏 V40 小于 50%。物理师通过 Varian 计划系统计算。并审核通过放疗计划。

1.4 计划实施及观察指标

1.4.1 计划实施 治疗计划传至 Varian-IX 直线加速器，X 线模拟机摆位验证通过后，开始实施放疗计划。第一阶段：试验组及对照组均采用 IMRT 至 50 Gy；第二阶段：再次 CT 定位，制定放疗计划，对肺部残留病灶及肺门可见转移淋巴结，试验组改为 SBRT 后程加量 17.5 Gy/5 次；对照组则继续采用直线加速器 IMRT 加量至 70 Gy/35 次。

1.4.2 观察指标 放疗中观察咳嗽咳痰、呼吸、进食等变化，并定期复查血常规、胸片等检查，评价放射性肺炎、放射性食管炎、放射性脊髓炎。放疗后 3~6 个月进行疗效评价。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析，采用卡方检验，检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 基线情况

本研究收集 2012 年 1 月至 2015 年 1 月重庆市肿瘤医院收治的符合上述条件的 90 例患者，男性 71 例，女性 19例，年龄 38~80 岁，中位年龄 55 岁。按照 2009 年第七版肺癌 TNM 分期标准，其中Ⅱa 期 14 例，Ⅱb 期 18 例，Ⅲa 期 35例，Ⅲb 期 23 例。结果详见表 1。2 组临床资料比较，差异均无统计学意义，具有可比性。

表 1 90 例中晚期非小细胞肺癌的临床资料

Tab.1 Clinical data of 90 cases of local middle-late stage non-small cell lung cancer

临床特征	实验组（例）	对照组（例）	χ^2 值	P 值
性别				
男	36	35	0.067	0.796
女	9	10		
年龄（岁）				
≤65	31	33	0.216	0.642
>65	14	12		
病理类型				
鳞状细胞癌	25	22	0.675	0.879
腺癌	15	16		
大细胞癌	1	2		
腺鳞癌	4	5		
TNM 分期				
Ⅱa 期	7	8	0.198	0.978
Ⅱb 期	9	8		
Ⅲa 期	18	17		
Ⅲb 期	11	12		

2.2 2 组疗效比较

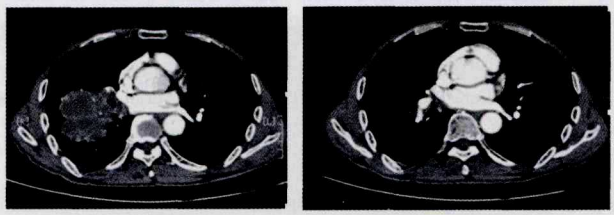
放疗结束后 3~6 个月评价近期疗效，复查肺部增强 CT（图 1、图 2），图 1 为试验组中 1 例右肺鳞癌患者（分期为 $T_3N_0M_0$，ⅡB 期），经 IMRT 联合后程 SBRT 后 3 个月，评价局部肿瘤疗效达 CR；图 2 为对照组中 1 例左肺鳞癌患者（分期为 $T_3N_0M_0$，ⅡB 期），经单纯 IMRT 后 3 个月，评价局部肿瘤疗效为 PR。采用 RICEST 标准评价疗效，结果详见表 2。试验组：完全缓解(complete remission，CR)8 例，部分缓解(partial remission，PR)30 例，稳定(stable disease，SD)5 例，进展(progressive disease，PD)2 例，有效率(CR+PR)84.44%；对照组：CR 5 例，PR 25 例，SD 10 例，PD 5例，(CR+PR)66.67%。实验组优于对照组(χ^2=3.850，P=0.050)。

2.3 2 组副反应比较

试验组有 2 例发生放射性肺炎，而对照组中有 6 例，临

床均表现为中度至重度咳嗽(表现为干咳或伴少量白色泡沫痰),或休息时感觉呼吸困难,复查血常规提示血象正常,并给予吸氧和糖皮质激素进行治疗后得到控制。试验组和对照组分别有 14、15 例发生放射性食管炎,临床表现为轻度到中度进食梗阻,均能进流质饮食,其中 10 例接受糖皮质激素治疗后得到缓解。

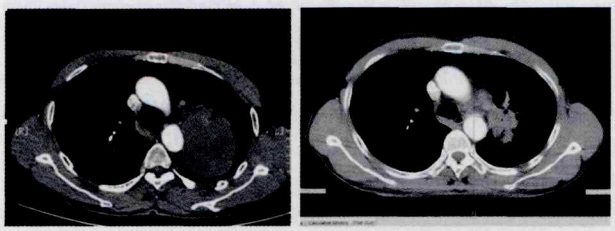
按照 RTOG 标准评价放射性损伤反应,结果分别见表3、表 4,2 组治疗的放射性肺炎及食管炎比较,差异无统计学意义。2 组均未发生放射性脊髓炎。



A. 放疗前　　B. 放疗结束后 3个月

图 1　试验组放疗前后 CT 结果

Fig.1　CT results before and after radiotherapy in the experimental group



A. 放疗前　　B. 放疗结束后 3 个月

图 2　对照组放疗前后 CT 结果

Fig.2　CT results before and after radiotherapy in the control group

表 2　2 组治疗有效率的比较

Tab.2　Comparison of treatment effective rates between the two groups

放疗方式	CR+PR（例）	SD+PD（例）	合计（例）	有效率（%）
IMRT+SBRT	38	7	45	84.44
IMRT	30	15	45	66.67

注:χ^2=3.850,P=0.050

表 3　2 组治疗急性放射性肺炎发生率的比较

Tab.3　Comparison of incidence rate of acute radioactive pneumonia between the two groups

放疗方式	有（例）	无（例）	合计（例）	发生率（%）
IMRT+SBRT	2	43	45	4.44
IMRT	6	39	45	13.33

注:χ^2=2.195,P=0.138

表 4　2 组治疗急性放射性食管炎发生率的比较

Tab.4　Comparison of incidence rate of acute radioactive esophagitis between the two groups

放疗方式	有（例）	无（例）	合计（例）	发生率（%）
IMRT+SBRT	14	31	45	44.44
IMRT	15	30	45	48.89

注:χ^2=2.195,P=0.138

3　讨　论

近年来,各种精确三维放射治疗技术已经取代普通常规放疗,能在提高肿瘤局部放射治疗剂量的同时更好地保护周围正常脏器。对于肺部病灶较大、无手术指征、化疗控制不理想的情况,同步放化疗或单纯姑息性放疗已成为重要治疗手段。目前适形调强放射治疗技术具有重要的地位,可以对大范围病灶及预防区域达到很好的靶区适形、剂量优化,但因周围重要脏器的剂量限量,特别是大肿块,原发肿瘤的处方剂量较难达到根治量,以及由于肿瘤中央乏氧细胞的存在,往往会降低局部肿瘤的控制率。于是,通过递增放疗剂量以提高肿瘤局部控制率成为提高这部分患者疗效的一个途径。但采用常规分割技术进行剂量递增,也会增加正常组织的放射性损伤。另外,总治疗时间延长会使肿瘤的局部控制率降低[5]。SBRT 利用聚焦的原理,将各个照射野或照射弧的放射线集中到肿瘤区(靶区),而靶区周围剂量锐减,正常组织受量很少,并采用大分割治疗,缩短疗程。那么,对于局部晚期非小细胞肺癌、原发肿瘤大于 5 cm,且纵隔无淋巴结转移的患者,是否也能在适形调强放射治疗常规分割治疗后,肿瘤缩小的情况下,对放疗不敏感的残留肿瘤细胞后程联合 SBRT 推量,提高局部肿瘤控制率,且减轻放射性损伤反应呢?

据文献报道,Woody 等[6]采用后程立体放疗治疗大于 5.0 cm 肺癌的结果显示,通过平均 10.8 个月的随访,18 个月的局部控制、局部区域控制、无病生存和总生存率分别为 91.2%、64.4%、34.6%和 59.7%,并且认为后程立体放射治疗对于淋巴结未转移的、原发肿块大于 5.0 cm 的肺癌是安全有效的。于金明等[7]报道采用后程立体定向放疗的有效率为 86.5%。马武等[8]认为,后程立体定向放射治疗中晚

期非小细胞肺癌近期疗效显著，治疗时间缩短，且放射反应与常规分割放疗基本相同，是中晚期非小细胞肺癌非手术治疗较好的选择。来自美国密歇根大学的研究结果也提示，肿瘤接受的放疗剂量与患者预后密切相关，尤其对于体积较大的肿瘤[9]。几项回顾性研究[10-11]提示，局限性转移的Ⅳ期 NSCLC 患者经过针对原发灶以及转移病灶行局部根治性目的的放疗后，得到了明显的生存获益。2012 年来自 M. D. Anderson 肿瘤中心的资料提示在局限性转移部分亚群的患者中采用针对原发病灶的根治性放疗也可以得到生存获益[12]。

本试验研究表明，IMRT 联合后程 SBRT 治疗的 45 例局部中晚期非小细胞肺癌患者中，8 例完全缓解，30 例达部分缓解，有效率高达 84.44%，明显高于单纯 IMRT 治疗组的有效率，且两者之间比较有统计学意义。原因在于 SBRT 后程治疗中采用大分割治疗，缩短疗程以达到提高疗效的目的。对于大于 5 cm 的局部中晚期肿瘤，多数伴有肺功能不同程度受损，放疗相关风险明显增加，而 Ishijima 等[13]报道对于重度肺气肿患者行立体定向放射治疗致放射性肺炎的风险较低。放射性损伤多见于急性放射性肺炎、急性放射性食管炎、放射性脊髓炎。本试验在急性放射性损伤方面，试验组的急性放射性肺炎仅 2 例，而对照组达 6 例，发生率分别为 4.44%和 13.33%，2 组间虽无统计学差异，但这与 Yamashita 等[14]所报道的放射性肺炎的发生率通常小于 10%相一致。放射性食管炎无统计学差异，而 2 组均未发生放射性脊髓炎。表明 IMRT 联合后程 SBRT 治疗能够降低放射性肺炎的发生，而不会增加放射性食管炎和脊髓炎的发生。

因此，通过本研究可以得出：IMRT 联合后程 SBRT 可明显提高原发肿瘤大于 5 cm 的中晚期非小细胞肺癌的近期局部控制率，可以缩短治疗疗程，同时能降低急性放射性肺炎的发生率，患者容易接受，故此方法安全有效、值得推广。但对于远期疗效的评估、总生存率方面的影响仍有待进一步研究。

参 考 文 献

[1] Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system[J]. Chest, 2009, 136(1): 260-271.

[2] Morgensztern D, Ng SH, Gao F, et al. Trends in stage distribution for patients with non-small cell lung cancer: a national cancer database survey[J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(1): 29-33.

[3] Nagata Y. Stereotactic body radiotherapy for early stage lung cancer[J]. Cancer Res Treat, 2013, 45(3): 155-161.

[4] Onishi H, Araki T. Stereotactic body radiation therapy for stage I non-small-cell lung cancer: a historical overview of clinical studies [J]. Jpn J Clin Oncol, 2013, 43(4): 345-350.

[5] Chen M, Jiang GL, Fu XL, et al. The impact of overall treatment time on outcomes in radiation therapy for non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2000, 28(1): 11-19.

[6] Woody NM, Stephans KL, Marwaha G, et al. Stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer tumors greater than 5 cm: safety and efficacy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015, 92(2): 325-331.

[7] 于金明，于勇华，郭守芳，等. 后程立体定向放射治疗Ⅲb期肺鳞癌Ⅰ期临床试验[J]. 中华放射肿瘤学杂志，2001，10(2)：94-96.

[8] 马 武，张淑莲，马 军，等. 后程立体定向放射治疗中晚期肺癌 65 例[J]. 第四军医大学学报，2007，28(15)：1362.

[9] Zhao L, West BT, Hayman JA, et al. High radiation dose may reduce the negative effect of large gross tumor volume in patients with medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 68(1): 103-110.

[10] De Pas TM, de Braud F, Catalano G, et al. Oligometastatic non-small cell lung cancer: a multidisciplinary approach in the positron emission tomographic scan era[J]. Ann Thorac Surg, 2007, 83(1): 231-234.

[11] Norihisa Y, Nagata Y, Takayama K, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 72(2): 398-403.

[12] Lopez Guerra JL, Gomez D, Zhuang Y, et al. Prognostic impact of radiation therapy to the primary tumor in patients with non-small cell lung cancer and oligometastasis at diagnosis[J]. Int J Radiation Oncol Biol Phys, 2012, 84(1): 61-67.

[13] Ishijima M, Nakayama H, Itonaga T, et al. Patients with severe emphysema have a low risk of radiation pneumonitis following stereotactic body radiotherapy[J]. Br J Radiol, 2015, 88(1046): 20140596.

[14] Yamashita H, Takahashi W, Haga A, et al. Radiation pneumonitis after stereotactic radiation therapy for lung cancer[J]. World J Radiol, 2014, 6(9): 708-715.

（责任编辑：冉明会）