

陀螺旋转式立体定向放射治疗联合 NP 方案治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察 *

张志南¹ 韩凤山¹ 韩正凯¹ 鹿双岭¹ 刘玉梅^{2△}

(1 中航工业哈尔滨二四二医院 黑龙江 哈尔滨 150066 2 哈尔滨医科大学神经生物教研室 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要 目的 观察陀螺旋转式立体定向放射治疗系统(陀螺刀)联合长春瑞滨、顺铂(NP)方案治疗局部晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效观察及毒副反应。方法 94 例局部晚期 NSCLC 患者,先给予陀螺刀治疗,单次治疗剂量 3.2-5.0 Gy,等剂量曲线 50%-70%,计划靶体积(PTV)覆盖 95%以上,总剂量 35-50 Gy,治疗后进行 NP 方案化疗 4-6 个周期。与同期 144 例单纯陀螺刀治疗局部晚期 NSCLC 患者治疗结果相比较。结果 联合治疗的 94 例患者,近期有效率为 86.17%(81/94),6、12 和 24 个月生存率分别为 86.17%(81/94)、60.64%(57/94)和 36.17%(34/94),毒性反应较轻。同期单纯陀螺刀治疗患者,近期有效率为 88.19%(127/144),6、12 和 24 个月生存率分别为 87.50%(126/144)、44.44%(64/144)和 23.68%(33/144)。结论 陀螺刀联合 NP 方案是一种对局部晚期 NSCLC 比较有效的治疗方法,毒副反应较轻。

关键词 局部晚期非小细胞肺癌 陀螺旋转式立体定向放射治疗系统 长春瑞滨 顺铂

中图分类号 R735.2 R815 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)21-4046-04

Gyro Rotary Stereotactic Radiotherapy Combined NP Treatment Scheme Locally Advanced Non-small cell lung cancer Clinical Curative Effects*

ZHANG zhi-nan¹, HAN feng-shan¹, HAN zheng-kai¹, LU shuang-ling¹, LIU yu-mei^{2△}

(1 Haerbin 242 Hospital of Aviation Industry of China Heilongjiang Harbin 150066 China;

2 Neurological Biology staff room of Haerbin Medical University Heilongjiang Harbin 150086 China)

ABSTRACT Objective: Observe gyro rotary stereotactic radiotherapy (gamma-SRT) joint changchun Rachel sedimentation and cisplatin (NP) treatment scheme locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) the clinical curative effect of the observation and adverse reaction. **Methods:** 94 cases of patients with locally advanced NSCLC, first give gamma-irradiation SRT treatment, a single treatment dose 3.2 - 5.0 Gy, etc dose curve 50%-70%, and plans to target volume (PTV) covers more than 95%, total doses 35 to 50 Gy, treatment after 4-6 cycles of chemotherapy NP scheme. Compared with the 144 cases of pure gamma-irradiation SRT treatment for patients with locally advanced NSCLC compared treatment results. **Result:** Combination therapy of 94 patients, recent effective rate was 86.17% (81/94), 6, 12 and 24 months survival rates were 86.17% (81/94), 60.64% (57/94) and 36.17% (34/94), toxic reaction is lighter. Only the same period gamma-irradiation SRT treat the patient, recent effective rate was 88.19% (127/144), 6, 12 and 24 months survival rates were 87.50% (126/144), 44.44% (64/144) and 23.68% (33/144). **Conclusion:** Gamma-irradiation SRT joint NP scheme is a local advanced-stage NSCLC does more effective treatments, adverse reaction is lighter.

Key words: Locally advanced non-small cell lung cancer; Gyro rotary stereotactic radiotherapy; Changchun Rachel shore; Cisplatin

Chinese Library Classification(CLC): R735.2, R815 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)21-4046-04

肺癌是当前各国常见的恶性肿瘤之一,其中 NSCLC 占 75%-80%,治疗仍以手术治疗为主^[1-3]。但是,在临床上约 75% 的患者在确诊时已丧失了手术根治的机会,目前局部晚期 NSCLC 最适宜的治疗方法是化疗加放疗的综合治疗,尤以铂类为基础的化疗方案有较好的疗效^[4-7]。我院于 2009 年 9 月-2011 年 7 月,对 238 例局部晚期 NSCLC 进行陀螺旋转式立体定向放射治疗即陀螺刀治疗,其中有 94 例联合 NP 方案治疗,观察近期疗效及生存期与不良反应,以评价其对局部晚期 NSCLC 的临床疗效观察。

1 资料与方法

* 基金项目:黑龙江省教育厅科学技术研究项目(11541114)

作者简介:张志南,(1974-),女,硕士,主治医师,研究方向:肿瘤放射治疗,E-mail: zzn242@126.com

△通讯作者:刘玉梅,E-mail: yumeiliu2010@163.com

(收稿日期:2012-03-06 接受日期:2012-03-30)

1.1 一般资料

2009 年 9 月-2011 年 7 月,中航工业哈尔滨二四二医院肿瘤科收治的局部晚期 NSCLC 患者 238 例,男性 112 例,女性 126 例,年龄 42-93 岁(平均 62 岁),卡氏评分均≥60 分。其中腺癌 98 例,鳞癌 137 例,其他 3 例;中央型 107 例,周围型 131 例,入组前均有病理组织学证据,通过气管镜、肺部 CT、头部 MRI、超声、全身骨显像检查、部分患者行 PET-CT 检查明确 TNM 分期,配合 NP 方案化疗组即(联合治疗组)94 例,单纯陀螺刀治疗组即(单放组)144 例。

1.2 放射治疗方法

首先让患者躺在定位床上取仰卧位姿势,将身体置于真空垫内进行身体固定。用专用"N"形定位尺置于体表确定病变扫描部位及范围,之后由CT进行薄层(3 mm-5 mm)层厚增强扫描。将CT扫描图像传输到治疗计划系统工作站(TPS),影像所见肿瘤体积(GTV)包括原发病灶及纵隔内直径>1 cm的淋巴结。计划靶区(PTV)在GTV基础上向周围外扩0.7 cm-1.0 cm,上下外扩0.7 cm-1.5 cm,包括呼吸运动范围和摆位误差。一般用50 %-70 %的等剂量线包绕PTV体积的95 %。评估、控制、计算脊髓、肺、食管、皮肤等重要组织及器官所受照射剂量。确定计划无误后再将治疗计划传到陀螺刀治疗系统内进行治疗。

1.3 剂量及分割方法

一般单次剂量3.2-5.0 Gy,由50 %-70 %的等剂量曲线包绕5次/周或隔日治疗,总剂量为35-50 Gy,共计治疗9-14次,连续治疗或隔日治疗总剂量在15-20天完成。

1.4 化疗方法

陀螺刀治疗结束1周后开始化疗。采用NP方案:长春瑞滨(NVB)25 mg/m² 静注,d1,8,DDP(顺铂)20 mg/m² 静滴,d1-5。21天为1个周期,共4-6个周期。

1.5 随访与疗效评价及毒副反应评价标准

近期疗效评价:治疗结束后1-2个月复查,随访内容包括症状、体征、血像、肝肾功能、肺部CT扫描。按WHO(1981)实体瘤近期疗效评价标准评价治疗效果。疗效分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),无变化(NC)和病变进展(PD),有效率为CR+PR。远期疗效观察2年内定期随访,记录6、12和24个月生存时间,计算生存率,同时观察近期和远期治疗后的并发症,按RTOG标准评估毒副反应^[8]。

1.6 统计学处理

近期局控率及急性放射副反应比较采用 χ^2 检验。生存率计算采用Kaplan-Meier法,Log-rank检验差异性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

治疗结束后1-2个月复查肺部CT显示病灶缓解情况及有效率,近期有效率(CR+PR)联合治疗组为86.17 %(81/94),单放组为88.19 %(127/144),经 χ^2 检验,两组差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 治疗后1个月两组近期疗效比较

Table 1 Comparison of Short-term effect of Two groups,after one month treatment

组别	例数	CR+PR(例)	NC+PD(例)	有效率(%)
Groups number of patients	Cases	Number	Number	Efficient(%)
联合治疗组	94	81	13	86.17
Combined therapy group				
单放组	144	127	17	88.19
Radiotherapy alone group				

2.2 生存率

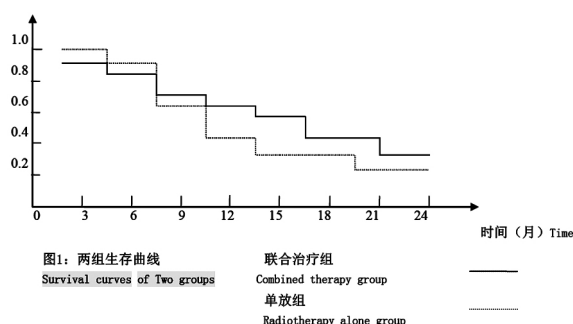
6、12、24月生存率,联合治疗组为86.17 %、60.64 %和

36.17 %,单放组为87.50 %、44.44 %和23.68 %。两组生存率相比较如下表2及图1,联合治疗组优于单放组。

表2 治疗后生存率比较

Table 2 Comparison of survival after treatment

时间(月) Time (months)	生存率 Efficient	
	联合治疗组(例)	单放组(例)
	Combined therapy group	Radiotherapy alone group
6	86.17(81)	87.50(126)
12	60.64(57)	44.44(64)
24	36.17(34)	22.91(33)



2.3 急性副反应

主要的急性副反应包括骨髓抑制反应、放射性肺炎、消化道副反应及放射性食管炎等。联合治疗组急性副反应发生率分别为51.06 %(48/94)、15.96 %(15/94)、75.53 % (71/94)、18.09 % (17/94);单放组急性放射副反应发生率分别为11.08 % (17/144)、14.58 % (21/144)、4.86 % (7/144)、16.67 % (24/144)。急性副反应按RTOG标准均属于1-3级,无4级副反应。两治疗组比较,骨髓抑制反应及消化道副反应有统计学差异($P<0.05$),见表3。

表 3 两组急性放射副反应比较
Table 3 Comparison of acute radiation side effects of two groups

急性放射副反应 Acute radiation side effects	联合治疗组 Combined therapy group		单放组 Radiotherapy alone group		X ² X ²	P 值 P values
	例数 Numbers	发生率% Incidence(%)	例数 Numbers	发生率% Incidence(%)		
骨髓抑制反应 Marrow bate response	48	51.06	17	11.81	44.77	<0.05
放射性肺炎 Radioactivity pneumonia	15	15.96	21	14.58	0.011	>0.05
消化道副反应 Enteron auxiliary reaction	71	75.53	7	4.86	125.72	<0.05
放射性食管炎 Radioactivity oesophagus inflammation	17	18.09	24	16.67	3.15	>0.05

3 讨论

近年来肺癌的发病率及死亡率显著上升,放化疗联合应用有益于局部晚期 NSCLC 患者生存的观点已被大多数人接受^[9]。然而常规分割放射治疗的局部控制率低,放疗疗程长,且不良反应大。普通放疗 5 年生存率仅 5 % 左右,失败的主要原因是局部复发和远处转移。局部晚期 NSCLC 常规放疗后局部未控和复发率高达 60 %-80 %,许多资料证明在 NSCLC 的放疗中存在明显的剂量-效应关系和时间-效应关系^[10]。因此,必须通过提高放疗剂量强度来提高局部控制率。但根治一个直径 5 cm 的 NSCLC 约需 80-100 Gy 的剂量,如此之高的放射剂量是常规放射难以达到的,而且会给病人带来严重的毒性反应,明显降低其生活质量^[11]。陀螺刀是最新一代的全身伽玛射线,是通过采用立体定向多源旋转聚焦原理为特点,治疗体部肿瘤的大型放疗设备。它涉及多个学科领域,包括放射肿瘤学、机电一体化、医学影像、核物理技术及计算机软件等,是多学科先进技术集成创新的有机结合体。全身伽玛射线首次将多源动态旋转的伽玛射线聚焦,把所形成的高剂量区应用于体部肿瘤的治疗,其剂量分布具有类似质子线的 Bragg 峰和放射性粒子植入的双重特点,临床应用中根据全身伽玛射线的多源聚焦原理和其双重剂量分布的特征,结合常规放射治疗和立体定向放射治疗的临床经验,采用高分次、短疗程的治疗方式,取得了高疗效、低损伤的效果^[12]。通过多源聚焦技术使伽玛射线高度聚焦于肿瘤区,剂量分布呈同心圆状递增,焦点处剂量最大,周边剂量下降陡峭,在不增加周围正常组织的损伤同时提高了肿瘤的照射区的剂量,最大限度的提高了焦皮比,达到 550 :1,实现了焦点剂量最大化、皮肤及正常组织接受剂量最小化,其剂量场分布曲线形成了特有的“陀螺峰”。钴 60 释放的伽玛射线是通过几何聚焦的方式,形成了焦点的高剂量区,再通过精确的立体定向系统,把经过规划的一定剂量的伽玛射线集中照射于靶区,致死性的摧毁靶区内的肿瘤组织。由于射线采用旋转聚焦的方式,使人体正常组织所受到的照射量较小,从而达到杀死病灶组织,保护正常组织的目的^[13]。这种独特的剂量分布特征有助于高剂量少分次治疗的时间-剂量分割模式的实施^[14]。据

报道研究显示,提高生物有效剂量(BED),局控率与生存率也明显提高,BED 与局控率和生存率有显著相关性。通过提高单次剂量来提高生物有效剂量,进而提高局控率是最恰当的选择。高剂量少分次治疗模式同时缩短治疗时间,将 6-7 周缩短到 2-3 周,在短期内完成治疗,避免了肿瘤细胞的加速再增值,更有利于 BED 的提高。一般治疗 1-2 个月,肿瘤即缩小或消失,局部控制率可达 90 % 以上^[15]。NP 方案是一致公认有效的化疗方案,其治疗三期 NSCLC 的有效率为 24.5 %^[16]。长春瑞滨(NVB)是细胞周期特异性药物,其特点是:具有诱导有丝分裂微管解聚及阻止细胞分裂于有丝分裂中期,作用于 G2 期,可以延长肿瘤细胞在 G2 期的积聚,肿瘤细胞在 G2 期对放射线最敏感,所以 NVB 与放疗联合可增加疗效,更大的打击肿瘤细胞。顺铂(DDP)为高效的广谱细胞周期非特异性药物,可作用于细胞周期的任何时相,对 M 期及 S 期杀伤作用较强,其特点是:抑制亚致死性损伤的修复和潜在致死性损伤的修复,同时也能增加放射线的敏感性^[17]。两种药物联合应用可进一步提高疗效。采用立体定向放射治疗分割照射技术有利于提高肿瘤局部治疗量,保护正常组织,减轻治疗毒副反应;而采用 NP 方案化疗,对放疗有协同和增敏作用,两者联合应用既提高近期生存质量又可以延长生存期,可取得较满意的疗效。故陀螺刀联合 NP 方案治疗局部晚期 NSCLC,在提高肿瘤靶区剂量的同时极大的保护了正常组织而且联合化疗弥补了放疗对远处转移及亚临床病灶的不足。据报道,放疗与含顺铂化疗方案综合治疗局部晚期非小细胞肺癌的危险比降低、5 年生存率提高^[18]。本院对 238 例晚期 NSCLC 采用陀螺刀治疗及联合同期 NP 方案行全身化疗,近期获得了满意的疗效,联合治疗组生存期高于单放组。而且毒副反应较轻,放射性肺炎及放射性食管炎与单纯化疗组比较无显著变化,骨髓抑制反应及消化道副反应比单纯化疗组略重,但患者均可以耐受,无严重并发症发生。本院对 NSCLC 治疗的疗效与^[19-21]报道的中晚期肺癌的有效率相近,所以该治疗方法是一种安全有效的治疗方法,绝大多数患者可以耐受,特别是年龄偏大、体质偏弱的患者均有较好的近期疗效,其远期疗效及远期毒副反应需进一步随访。

参考文献(References)

- [1] Belderbos JS, DeJaegerK, HeemsbergenWD, et al. First results of a phase I/ II dose escalation trial in non-small cell lung cancer using three-dimensional conformal radiotherapy [J]. Radiother Oncol, 2003, 66(2): 119-126
- [2] ParkinDM. Global cancer statistics in the year 2000 [J]. Lancet Oncol, 2001, 2(9): 533-543
- [3] Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (TROG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC) [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995, 31:1341-1346
- [4] Ratto GB, Costa R, Maineri P, et al. Neo-adjuvant chemo/immunotherapy in the treatment of stage III (N2) non-small cell lung cancer: a phase I/II pilot study [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2011, 24(4): 1005-1016
- [5] 殷蔚伯, 谷铎之主编. 肿瘤放射治疗学[M]. (第3版), 北京: 协和医科大学出版社, 2002: 641-642
- Yin Wei-bo, Gu Xi-zhi, editor. Radiation Therapy Oncology[M]. (3rd edition), Beijing: Chinese Association and the Medical University Press, 2002: 641-642
- [6] 夏廷毅. 全身 γ 刀在肺癌综合治疗中的作用 [J]. 中国肿瘤杂志, 2006, 15(8): 505-508
- Xia Tingyi. Body γ knife in the treatment of lung cancer [J]. Chinese Journal of miscellaneous Chi, 2006, 15(8): 505-508
- [7] Velez M, Arango BA, Perez CA, et al. Safety and efficacy of pemetrexed in maintenance therapy of non-small cell lung cancer [J]. Clin Med Insights Oncol, 2012, 6: 117-124
- [8] Cabrera-Alarcon JL, Carrillo-Vico A, Santotoribio JD, et al. CYFRA 21-1 as a tool for distant metastasis detection in lung cancer [J]. Clin Lab, 2011, 57(11-12): 1011-1014
- [9] Roman NO, Shepherd W, Mukhopadhyay N, et al. Interfractional Positional Variability of Fiducial Markers and Primary Tumors in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer During Audiovisual Biofeedback Radiotherapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, Mar 3. [Epub ahead of print]
- [10] Katsenos S, Psara A, Panagou C. Pemetrexed-induced cellulitis: A rare toxicity in non-small cell lung cancer treatment [J]. Oncol Pharm Pract, 2012, 22. [Epub ahead of print]
- [11] Yamauchi Y, Izumi Y, Hashimoto K, et al. Percutaneous cryoablation for the treatment of medically inoperable stage I non-small cell lung cancer [J]. PLoS One, 2012, 7(3): e33223
- [12] 何明颖, 邓越峰, 张江灵, 等. 体部伽玛刀治疗恶性肿瘤 110 例近期报告[J]. 实用医技杂志, 2005, 12(10): 2858-2859
- He Ming-ying, Deng Yue-feng, Zhang Jiang-ling, et al. Body gamma knife treatment of malignant tumors of 110 cases the recent report[J]. Practical Medical Techniques, 2005, 12(10): 2858-2859
- [13] 逯华, 陈日新, 韦智法, 等. 全身伽玛刀配合化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的近期疗效观察[J]. 广西医学, 2005, 6(27): 840-842
- Lu Hua, Chen Ri-xin, Wei Chi-fa, et al. Body Gamma Knife with the chemotherapy treatment of locally advanced Term efficacy of non-small cell lung cancer[J]. Guangxi Medical, 2005, 6(27): 840-842
- [14] 王怀碧, 廖震, 崔巍, 等. 圣爱数控全身伽玛刀治疗晚期肺癌的近期疗效观察[J]. 重庆医学, 2007, 36(3): 260-261
- Wang Huai-bi, Liu Zhen, Cui Wei, et al. Holy love CNC whole body gamma knife treatment of advanced lung cancer Term efficacy [J]. Chongqing Medical, 2007, 36(3): 260-261
- [15] Kosmidis PA, Syrigos K, Kalofonos HP, et al. Vinorelbine versus paclitaxel for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and a performance status of 2 [J]. Anticancer Res, 2012, 32(1): 175-181
- [16] Rogers ES, MacLeod RD, Stewart J, et al. A randomised feasibility study of EPA and Cox-2 inhibitor (Celebrex) versus EPA, Cox-2 inhibitor (Celebrex), resistance training followed by ingestion of essential amino acids high in leucine in NSCLC cachectic patients-ACCeRT study [J]. BMC Cancer, 2011, 23; 11:493
- [17] Park BJ, Melfi F, Mussi A, et al. Robotic lobectomy for non-small cell lung cancer (NSCLC): long-term oncologic results [J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2012, 143(2): 383-389
- [18] Pesce GA, Klingbiel D, Ribí K, et al. Outcome, quality of life and cognitive function of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer treated with whole brain radiotherapy combined with gefitinib or temozolomide. A randomised phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK 70/03) [J]. Eur J Cancer, 2012, 48(3): 377-384
- [19] Kahraman D, Scheffler M, Zander T, et al. Quantitative analysis of response to treatment with erlotinib in advanced non-small cell lung cancer using 18F-FDG and 3'-deoxy-3'-18F-fluorothymidine PET [J]. Nucl Med, 2011, 52(12): 1871-1877
- [20] Benz MR, Herrmann K, Walter F, et al. (18)F-FDG PET/CT for monitoring treatment responses to the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib [J]. Nucl Med, 2011, 52(11): 1684-1689
- [21] Ramalingam SS, Spigel DR, Chen D, et al. Randomized phase II study of erlotinib in combination with placebo or R1507, a monoclonal antibody to insulin-like growth factor-1 receptor, for advanced-stage non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(34): 4574-4580