

· 临床应用 ·

立体定向放射治疗早期中央型肺癌的疗效观察*

王宝虎 袁智勇 庄洪卿 刘春雷 王娟 王平

摘要 目的:探讨立体定向放射治疗早期中央型肺癌的临床疗效及不良反应。**方法:**回顾性分析2006年11月至2010年12月立体定向放射治疗的17例分期为T₁/T₂N₀M₀的中央型非小细胞肺癌患者,根据肿瘤位置及分期,给予不同的分割剂量,中位处方剂量56(48~60)Gy,中位分割次数5(3~10)次,中位治疗体积46.2(13.8~92.2)mL。**结果:**治疗后3个月疗效评价:9例病变完全缓解,7例部分缓解,1例稳定,治疗反应率94.1%;中位随访期19.5(4~64)个月,中位生存时间43个月,1、2年局控率、无进展生存、总生存分别为100%、87.5%,80.8%、67.3%和82.4%、68.4%。随访期内见呼吸困难、疲劳、肺不张等不良反应,其中3级不良反应1例,未见4~5级不良反应。**结论:**根据肿瘤位置及分期不同,给予不同的剂量分割模式,立体定向放疗可以较好的应用于早期中央型肺癌的治疗。

关键词 中央型肺癌 立体定向放射治疗 射波刀 非小细胞肺癌

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2013.02.010

Clinical observation: patients with centrally located early lung cancer treated by stereotactic radiotherapy

Baohu WANG, Zhiyong YUAN, Hongqing ZHUANG, Chunlei LIU, Juan WANG, Ping WANG

Correspondence to: Zhiyong YUAN; E-mail: zhiyong0524@163.com

Department of Radiation Oncology and CyberKnife Center, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Key Laboratory of Cancer Prevention and Treatment of Tianjin City, Tianjin, 300060, China

This work was supported by the Young Scientist Fund of the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 81001001) and Tianjin Medical University Cancer Hospital, Dr. Start Fund (Grant No. 2009B0001)

Abstract Objective: This study investigates the clinical efficacy and toxicity of centrally located early lung cancer treated by stereotactic radiotherapy. **Methods:** We retrospectively reviewed 17 patients with centrally located non-small cell lung cancer staged T₁/T₂N₀M₀ from November 2006 to December 2010. The differences in the position and stage of tumors were considered. Different segmentations were performed in the lesions. The median prescription dose was 56 Gy (range: 48 Gy to 60 Gy), which was delivered into five fractions (range: 3 fractions to 10 fractions). The median planning target volume was 46.2 mL (range: 13.8 mL to 92.2 mL). **Results:** Nine patients achieved complete response, seven patients achieved partial response, and one patient achieved stable disease three months after treatment. The treatment response rate was 94.1% with a median follow-up of 19.5 months (range: 4 months to 64 months) and median survival time of 43 months. The local control, progress free survival and overall survival rates of patients at one and two years were 100% and 87.5%, 80.8% and 67.3%, and 77.3% and 53.3%, respectively. In the follow-up period, toxicities related to treatment, such as dyspnea, fatigue, and atelectasis, were observed. One patient developed Grade 3 toxicity, whereas no patient developed Grades 4 to 5 toxicities. **Conclusion:** On the basis of the position and stage of tumors, centrally located lung cancer can be safely and effectively treated by stereotactic radiotherapy with different segmentations.

Keywords: centrally located lung cancer, stereotactic radiotherapy, cyberknife, non-small cell lung cancer

立体定向放射治疗(stereo-tactic body radiotherapy, SBRT)作为一种新兴的肿瘤治疗技术,因其治疗时间短、疗效好、不良反应小等优点而逐渐被广泛应用^[1]。已报道立体定向放射治疗用于早期周围型非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)获得显著疗效,且未见明显不良反应^[2-6]。但是对于近端支气管树周围2 cm范围内的中央型肺癌(图1)^[5],目前国内外报道的治疗经验较少。

射波刀(Cyberknife)是近年来出现的一种立体定向放射治疗技术,采用实时图像引导系统以及呼吸追踪系统,主动跟踪肿瘤,能准确计算肿瘤的运动位置,定位更精确。由于适形性和治疗精度进一步提高,给予肿瘤致死的放射剂量的同时,减小周围正常组织或是重要器官受照射的体积,不良反应少,安全性好。Whyte等^[7]在2003年首次将射波刀用于肺部肿瘤的治疗,并取得了较好的疗效。本院从2006年9

作者单位:天津医科大学附属肿瘤医院放疗科,天津市肿瘤防治重点实验室(天津市300060)

*本文课题受国家自然科学基金青年基金(编号:81001001)和天津市肿瘤医院博士启动基金(编号:2009B0001)资助

通信作者:袁智勇 zhiyong0524@163.com

月开始将射波刀用于肿瘤治疗,目前对早期周围型肺癌、肺转移癌的治疗取得较好疗效^[6,8]。现总结射波刀治疗的早期中央型肺癌病例,来探讨立体定向放射治疗早期中央型肺癌的临床疗效及不良反应。

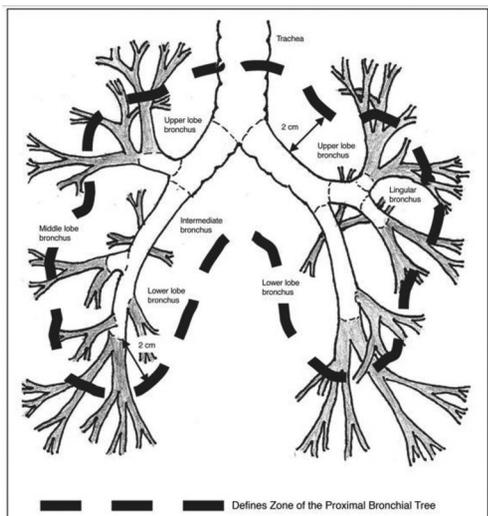


图1 中央型肺病变位置图^[5]

Figure 1 Location map of central lung lesions

1 材料与方法

1.1 临床资料

回顾分析2006年11月至2010年12月在本院接受射波刀治疗的17例中央型非小细胞肺癌患者,临床分期为T₁/T₂N₀M₀,17例患者由于基础疾病或高龄不适合手术而行射波刀治疗(表1)。

表1 17例中央型非小细胞肺癌患者临床资料

Table 1 Clinical data of 17 patients with centrally located lung cancer

Patient characteristics	Value(%)
Gender	
Male	14(82.4)
Female	3(17.6)
Age(median age)(years)	55-85(74)
KPS score	≥70
Histology	
Squamous cell carcinoma	5(29.4)
Adenocarcinoma	3(17.6)
None	9(53.0)
T stage	
T ₁	10(58.8)
T ₂	7(41.2)
Tracking method	
Synchrony	11(64.7)
Skull	6(35.3)
PTV(median value)	13.8-92.2 mL (46.2 mL)
Isodose(median value)	75-81%(78)

1.2 治疗方法

所有患者治疗前完成血常规、心电图、肺功能、胸部CT或PET/CT等检查,无明确禁忌证者,射波刀治疗组根据患者临床及影像资料确定具体治疗方案;其中11例远离心脏及大血管且无穿刺禁忌的患者采用呼吸同步金标追踪技术(Synchrony[®] System),需要在CT引导下经皮肺内穿刺植入1~2枚纯金颗粒(fiducial)于肿瘤内部或周边^[9],植入后1周行CT下模拟定位。其余6例因肿瘤位置靠近大血管、心脏或患者肺功能差不能耐受肺穿刺金标植入术,采用呼吸同步椎体追踪(X-Sight[®])技术。定位前采用真空袋将患者按照治疗体位固定,进行CT模拟定位。扫描范围为肿瘤上下各15 cm,CT层厚为1.25 mm。对于采用呼吸同步金标追踪技术(Synchrony[®] System)的病例,肿瘤体积(GTV)在X、Y、Z轴方向各外放5 mm为计划靶体积(PTV);对于采用X-Sight[®]追踪技术的病例,病变位于上肺者PTV定义为GTV在Y轴方向外放6 mm,X、Z轴方向外放5 mm。而下肺病灶由于受呼吸影响移动较大,故在Y轴方向PTV通常外放8~10 mm,X、Z轴方向外放仍为5 mm。同时勾画双肺及胸腔内重要脏器。采用低分割照射6~20 Gy(中位10 Gy)/次,分3~10次(中位5次),1次/天(周六、周日休息),总剂量48~60 Gy(中位56 Gy),治疗时间3~12天。根据肿瘤分期及在支气管树区域位置不同,给予不同的分割剂量(表2)。正常组织限量参考日本临床肿瘤协会0403研究规定。处方剂量给予75%~85%(中位78.5%)的等剂量曲线,选择80~150个非共面的射线束以获得更好的剂量分布。

1.3 随访和数据分析

随访开始时间为射波刀治疗结束时间,用RECIST标准来评价疗效;总生存(OS)的计算:从治疗开始到患者死亡为止,随访结束后仍存活的患者算结尾数据;BED = D × (1 + (d/(α/β))),D为总剂量,d为单次剂量,肿瘤的α/β值取10;本研究的观测点为局控、无进展生存、总生存及不良反应。

应用SPSS 17.0统计软件进行结果分析,肿瘤控制率、无进展生存、总生存应用Kaplan-Meier计算方法。根据NCI CTCAE4.0规定评价不良反应。

2 结果

2.1 治疗反应、局控率及无进展生存

随访截止2012年2月15日,治疗后3个月疗效评价:9例病变完全缓解,7例部分缓解,1例稳定,治疗反应率为94.1%。中位随访期19.5(4~64)个月,随访期间见1例患者出现原位复发,1、2年局控率分别为100%、87.5%;1、2年无进展生存80.8%、67.3%,中位无进展生存时间为30个月。

表2 不同分期及部位肿瘤的处方剂量

Table 2 Prescription doses for the tumor with different stages and locations

Statistical data	Main bronchus area			Lobe bronchus region			Segmental bronchi area		
	D(Gy)	F	BED(Gy)	D(Gy)	F	BED(Gy)	D(Gy)	F	BED(Gy)
T ₁	50-60(60)	8-10(10)	80-96(96)	48-60(50)	4-6(5)	100-120(100)	50	3	135
T ₂	56	7-8(7)	95-101(101)	60	5	132	60	3	180

D: total dose, F: fraction, BED: equivalent biological dose; (median value)

2.2 总生存

中位随访期 19.5(4~64)个月,中位生存时间 43个月,1、2年总生存率分别为 82.4%、68.4%。至随访截止日期,10例患者仍生存,7例患者死亡,其中4例死于肿瘤进展,3例死于伴随疾病,1、2年特异性生存分别为 93.8%、84.4%。

2.3 不良反应

所有患者均顺利完成治疗,治疗相关不良反应有:1级呼吸困难1例,3级1例;1例出现2级疲劳;1例出现治疗后肺不张,3级不良反应1例(5.8%),该病例同时伴有 COPD 病史;未见 4~5 级不良反应。

3 讨论

目前,中央型肺癌的立体定向放疗没有定论。中央型病变因靠近气管、支气管、心脏、大血管、食管和脊髓等重要器官,常规 60 Gy 分 3 次照射的剂量分割模式并不适用,Timmerman 等^[5]报道 3 级及 5 级不良反应发生率达 46%,中央型病变发生严重肺不良风险是周围型的 11 倍。有研究显示降低分割剂量、增加分割次数可以降低不良反应,同时也降低肿瘤局控率。Taremi 等^[10]采用 50/60 Gy 分 8 次照射的分割模式,未见严重不良反应,但是 20 例患者中 7 例出现复发,其中 5 例接受 50 Gy 照射剂量。

综上所述,对于中央型肺癌的立体定向放疗,较高的单次剂量可以获得较好的局控率,但同时伴随严重并发症;降低单次剂量可以降低不良反应,但同时也降低局控率。

怎样才能既可以获得较好的局控率,又不增加治疗相关不良反应?本研究尝试根据肿瘤的 T 分期以及肿瘤在近端支气管树区域的位置不同给予不同的剂量分割模式:对位于段支气管树中区域内病变,给予 50~60 Gy 分 3 次照射;对位于叶支气管区域病变给予 48~60 Gy 分 4~6 次照射;对位于主支气管区域病变给予 50~60 Gy 分 7~10 次照射,具体见表 2。中位随访期 19.5(4~64)个月,1、2 年局控率分别为 100%、87.5%,与既往研究相似^[1]。1 例出现复发,其处方剂量为 50 Gy 分 5 次照射,BED 为 100 Gy,而 BED 大于 100 Gy 的病变未见复发,同时未见 Taremi 等^[10]报道的采用 50/60 Gy 分 8 次照射后的高复发率情况,

分析原因,一是本研究仅 1 例采用 50 Gy 分 8 次照射模式,其余病变接受的照射剂量均高于该分割模式,且 BED \geq 100 Gy 病变达 76.5%;另外,本研究的立体定向放疗设备采用实时图像引导系统以及呼吸追踪系统,而不是主动呼吸控制技术、呼吸门控技术或深吸屏气技术,提高了适形性和治疗精度,平均误差为 (0.7 \pm 0.3)mm,治疗的精准度可达到 (0.3 \pm 0.1)mm^[11],使肿瘤在治疗期间一直在计划靶体积内,保证了肿瘤组织的吸收剂量。

放射相关不良反应是限制立体定向放疗应用于中央型肺癌的主要因素。本研究在随访期间见治疗相关呼吸困难、疲劳及肺不张等不良反应,3 级不良反应 1 例,未见 4、5 级不良反应,与 Nuytens 等^[12]报道结果相似,但未见胸痛及肋骨骨折等不良反应。1 例 3 级不良反应患者治疗前存在 COPD 病史,肺对放疗耐受性降低,易发生治疗相关不良反应。放射相关不良除与受照射剂量相关外,与靶体积内危及器官体积大小也相关,本研究采用的实时图像引导系统以及呼吸追踪系统,降低了治疗误差,提高了治疗精度,降低了 PTV 外放边界(5 mm),也就减小了危及气管受照射体积,降低了不良反应。

总之,对于早期中央型肺癌,尝试根据病变位置及分期给予不同剂量分割模式,再结合精确的立体定向放疗设备可以获得较好的疗效及较低的不良不良反应。但本研究病例数较少,又系回顾性研究,为本研究的不足;期望早期中央型肺癌立体定向放疗的前瞻性、多中心研究结果出现。

参考文献

- 1 Nagata Y, Wulf J, Lax I, et al. Stereotactic radiotherapy of primary lung cancer and other targets: results of consultant meeting of the International Atomic Energy Agency[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 79(3):660-669.
- 2 Chi A, Liao Z, Nguyen NP, et al. Systemic review of the patterns of failure following stereotactic body radiation therapy in early-stage non-small-cell lung cancer: clinical implications[J]. Radiother Oncol, 2010, 94(1):1-11.
- 3 Andratschke N, Zimmermann F, Boehm E, et al. Stereotactic radiotherapy of histologically proven inoperable stage I non-small cell lung cancer: patterns of failure[J]. Radiother Oncol, 2011, 101(2): 245-249.