

· 临床研究 ·

图像引导放射治疗在Ⅲ期非小细胞肺癌中的应用*

王义海, 郑军霞, 张瑾熔, 阿合力·纳斯肉孜[△], 王海峰

(新疆医科大学附属肿瘤医院胸腹放疗科, 乌鲁木齐 830011)

摘要:目的 比较图像引导放疗(IGRT)与调强放疗(IMRT)两种治疗方式患者的近期疗效和放射性毒性反应,探讨预后影响因素。方法 收集 52 例 IGRT 的非小细胞肺癌(NSCLC)患者及 55 例 IMRT 的 NSCLC 患者,在满足靶区处方剂量要求的情况下,比较两种治疗方式的近期疗效、放射性毒性反应及影响预后的因素。结果 两组治疗后总有效率、控制率差异无统计学意义($P>0.05$),IGRT 组较 IMRT 组急性放射性肺炎的发生率低($P<0.05$),急性放射性食管炎发生率两组差异无统计学意义($P>0.05$)。IGRT 1.0、1.5、2.0 年生存率分别为 57.7%、35.0%、27.3%,IMRT 组分别为 50.9%、34.1%、21.8%。两组的中位生存时间分别 17.0 个月和 13.0 个月,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 在 NSCLC 治疗中,IGRT 较 LMRT 能减轻急性放疗毒性反应的发生,但两种治疗方式对近期疗效的影响差别不明显。

关键词:癌,非小细胞肺;图像引导放疗;调强放疗;放射毒性

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.33.025

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)33-4039-02

Application of image-guided radiotherapy in III stage non-small cell lung cancer*

Wang Yihai, Zheng Junxia, Zhang Jinrong, Aheli·Nasirouzi[△], Wang Haifeng

(Department of Chest Radiotherapy, Tumor Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumchi, Xinjiang 830011, China)

Abstract: Objective To compare image-guided radiotherapy(IGRT) and intensity-modulated radiotherapy(IMRT) treatment in patients with recent efficacy and toxicity of radioactive reaction, discuss factors affecting prognosis. **Methods** Collection of 52 cases of IGRT and 55 cases of IMRT patients with non-small-cell lung cancer(NSCLC), satisfy the requirement of target prescription dose in the case, the recent efficacy of tumor, comparing two treatments in patients with radioactive toxic effects and factors affecting the prognosis. **Results** The incidence of radioactive pneumonia in IGRT group was lower than the IMRT group($P<0.05$), the incidence of radiation esophagitis had no statistical differences in the two groups($P>0.05$). The survival rates of IGRT group 1, 1.5, 2 years after radiotherapy were 57.7%, 35.0%, 27.3%, IMRT group were 50.9%, 34.1%, 21.8%. The median survival time of IGRT group and IMRT group was 17 months and 13 months respectively, there was no statistically significant difference($P>0.05$). **Conclusion** In NSCLC treatment, compared with IMRT, TGRT could reduce the toxic reaction of radiotherapy, but the effect of two kinds of treatment for the recent difference is not obvious.

Key words: carcinoma, non-small-cell lung; image-guided radiotherapy; intensity-modulated radiotherapy; radiation toxicity

肺癌是世界范围内最常见、病死率最高的恶性肿瘤之一,2006 年美国癌症统计显示^[1],肺癌在男性、女性常见肿瘤中均居第二位,但却是病死率最高的。大部分肺癌患者确诊时病期相对较晚,3/4 的患者失去了最佳手术治疗的时机,放射治疗就成为这些无法手术治疗患者的首选治疗措施之一,也是最重要的治疗方法之一。为了保证肿瘤靶区照射剂量,同时减少正常组织受照射的剂量与体积,将影像设备与放射治疗机相结合,获取患者治疗前与摆位后的影像学信息,将所获得的即时图像与原计划的图像相匹配,了解两者之间的差异,测量两组图像之间的摆位误差,予以在线纠正,并引导本次治疗及后续治疗,这就是图像引导放射治疗(IGRT)^[2-4],本文就 IGRT 治疗在Ⅲ期非小细胞肺癌(NSCLC)中的应用报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本科 2010 年 10 月至 2012 年 2 月行 IGRT 治疗的患者 52 例(IGRT 组)和 IMRT 治疗患者 55 例(IMRT 组),全部病例均经病理学或细胞学确诊为 NSCLC,临床分期为ⅢA 期及ⅢB 期。放射治疗前后共行至少 5 周期化疗,化疗方案以铂类为主,包括诺维本联合顺铂(NP)、紫杉醇联合顺铂(TP)、伊立替康联合顺铂(IP)、足叶乙贰联合顺铂(EP)等;放疗处方剂量大于或等于 50 Gy,常规分割每次 2 Gy,1 周 5

次,经患者及家属同意并签署治疗知情同意后开始放疗。两组患者在性别、年龄、吸烟史、肿瘤所在部位、肿瘤最大径、临床分期、病理类型等资料基本均衡比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有一定的可比性。

1.2 方法

1.2.1 体位固定及扫描 患者取仰卧位、双手上举交叉抱头放置于额头、采用热塑膜进行固定,采用 Philips 16 排大孔径螺旋 CT 模拟定位机对患者进行扫描,胸部 CT 增强扫描,层厚为 5 mm,在平静呼吸的状态下从环甲膜扫描至肺底,获得定位图像后输送至 Varian 工作站及 Varian Eclipse 逆向调强计划系统。

1.2.2 靶区的勾画 依照国际辐射单位与测量委员会(ICRU)第 51 号文件的规定进行靶区的勾画,包括大体肿瘤体积(GTV)、临床靶体积(CTV)。IMRT 组计划靶体积(PTV)在 CTV 的基础上外放 5~6 mm,IGRT 组在 CTV 的基础上外放 3 mm。主要危及器官包括:双肺、心脏、脊髓和食管。

1.2.3 计划的制订 IGRT 组及 IMRT 组两个计划的设计在照射野的数目、方向以及各照射野的权重方面一致。采用 5 野放疗,PTV 处方剂量为 50 Gy,要求 90% PTV 达到处方剂量,剂量归一方式为 100% 归一最大剂量点^[5],双肺受照 20 Gy 剂

* 基金项目:新疆维吾尔自治区科技支疆项目(201191159)。 作者简介:王义海(1975~),副主任医师,硕士,主要从事胸腹部肿瘤的放射治疗研究。 △ 通讯作者,E-mail:AHEL85@126.com。

量时体积(V20)<37%,脊髓最大剂量小于或等于 40 Gy。

1.3 随访 从治疗开始至 2013 年 1 月或患者死亡/失访为止,采用病案室查阅病例、书信及电话等相结合的方法进行随访。本研究中位随访时间 13.5 个月,失访 7 例,随访率为 93.46%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析,计数资料采用率表示,采用两独立样本资料的 *t* 检验比较两个计划中的物理参数,用 Kaplan-Meier 计算生存率,用 Log-Rank 比较生存,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 近期疗效比较 两组共 107 例患者全部按计划完成治疗。IGRT 组完全缓解(CR) 7 例(13.5%),部分缓解(PR)29 例(55.8%),稳定(SD)14 例(26.9%),疾病进展(PD)2 例(3.8%);总有效率为 69.3%,控制率为 96.2%。IMRT 组 CR 4 例(7.3%),PR 31 例(56.4%),SD15 例(27.3%),PD 5 例(9.1%);总有效率为 63.7%,控制率为 90.9%。两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 急性放射毒性反应比较

2.2.1 急性放射性食管炎 IMRT 组急性放射性食管炎的发生率为 47.2%(36/55),其中 I 级 25.4%(17/55),II 级 14.5%(8/55),III 级 7.2%(11/55);IGRT 组急性放射性食管炎发生率 19.2%(29/52),其中 I 级 11.5%(19/52),II 级 5.7%(7/52),III 级 1.8%(3/52)。两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),但 III 级发生率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2.2 急性放射性肺炎 IMRT 组急性放射性肺炎的发生率为 21.7%(12/55),其中 I 级 18.1%(10/55),II 级 3.6%(2/55);IGRT 组急性放射性肺炎发生率为 3.8%(2/52),全为 I 级;IGRT 组较 IMRT 组急性放射性肺炎的发生率低($P<0.05$)。

2.3 生存率比较 IGRT 组放疗后 1.0、1.5、2.0 年生存率分别为 57.7%(30/52)、35.0%(18/52)、27.3%(14/52),IMRT 组分别为 50.9%(28/55)、34.1%(19/55)、21.8%(12/55);两组的中位生存时间分别 17.0 个月和 13.0 个月,两组生存率和中位生存时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但 IGRT 组的中位生存时间及 1.0、1.5、2.0 年的生存率均较 IGRT 组长,仍有参考价值。

3 讨 论

肺癌是临床上最多见的恶性肿瘤,其中 NSCLC 约占 4/5,在初次确诊时大多数患者已到了中晚期,对于不能手术治疗的患者来说放射治疗是重要的手段^[5]。为了减少肿瘤周围的正常组织的照射剂量及体积,并提高肺癌的放疗剂量,在三维适形调强放射治疗基础上发展起来了一项新技术,IGRT 在临床中的应用使得放射治疗效果明显提高,正常组织损伤的发生大大减少,提高了患者的生活质量^[6-8]。

在肺癌的放射治疗中,急性放射性肺炎、放射性食管损伤是两个主要剂量限制因素^[9]。Saeko 等^[10]对 NSCLC 患者的放射性食管反应进行了研究,指出食管全周受到 45 Gy 照射时的环周食管受照长度(LETT45)及 V45 是预测放射性食管炎的最有用的参数。本研究中,IMRT 组急性放射性食管炎的发生率为 47.2%,其中 III 级 7.2%;IGRT 组急性放射性食管炎发生率 19.2%,其中 III 级 1.8%;两组急性放射性食管炎的总体发生率无统计学差异,但 III 级食管炎发生率差异有统计学意义($P<0.05$)。IMRT 组急性放射性肺炎的发生率为 21.7%,其

中 I 级 18.1%,II 级 3.6%;IGRT 组急性放射性肺炎发生率为 3.8%,全为 I 级,IGRT 组较 IMRT 组急性放射性肺炎的发生率明显降低。可见 IGRT 可以减轻放疗过程中的急性毒性反应。

Fukumoto 等^[11]研究报道 22 例 NSCLC 的患者接受 IGRT 治疗后,2 年生存率 73%,复发治疗后 2 年生存率 67%,大多患者可耐受且无严重不良反应。朱向帆等^[12]对 113 例 III 期 NSCLC 接受三维适形放疗的患者进行研究,其 1、2、3 年生存率及中位生存期分别为 60.7%、31.6%、22.4%、17 个月。刘飞等^[13]分析 105 例 III 期 NSCLC 三维适形放疗患者,其 1、2 年生存率及中位生存期分别为 64.0%、39.7%、16 个月。本研究中,IGRT 组放疗后 1.0、1.5、2.0 年生存率分别为 57.7%、35.0%、27.3%,IMRT 组分别为 50.9%、34.1%、21.8%;两组的中位生存时间分别 17.0 个月和 13.0 个月,与相关文献相比相似。

Lee 等^[14]研究了 52 例同步放化疗的 NSCLC 患者,其 1、2 年总生存率分别为 42%和 17%,总的有效率 84.3%,CR+PR 组生存率明显比 PD+SD 组高,中位生存期分别是 23.9 个月与 8.4 个月。曹建忠等^[15]研究分析了 527 例 III 期 NSCLC 患者,肿瘤局部未控者 3 年总的生存率仅仅是 11%,远远低于局部控制者的 22%($P<0.01$)。本研究两组的近期疗效差异无统计学意义。

本研究为回顾性研究,资料收集时间短,且病例数较少、随访时间短,得出的结论尚待大样本的前瞻性研究进一步验证。相信随着放疗技术的不断提高,研发新型化疗药物及应用靶向药物治疗,晚期 NSCLC 患者的生活质量会得到很大的提高。

参考文献:

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006 [J]. CA Cancer J Clin, 2006, 56(2): 106-130.
- [2] Britton KR, Takai Y, Mitsuya M, et al. Evaluation of inter and intrafraction organ motion during intensity modulated radiation therapy (IMRT) for localized prostate cancer measured by a newly developed on-board image-guided system [J]. Radiat Med, 2005, 23(1): 14-24.
- [3] 戴建荣, 胡逸民. 图像放疗的引导方式 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2006, 15(2): 132-135.
- [4] 于金明, 袁双虎. 图像引导放射治疗研究及其发展 [J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(1): 81-83.
- [5] Fogliata A, Clivio A, Nicolini G. Intensity modulation with photons for benign intracranial tumors: a planning comparison of volumetric single arc, helical arc and fixed gantry techniques [J]. Radiother Oncol, 2009, 89(3): 262-270.
- [6] Barker JL Jr, Garden AS, Ang KK, et al. Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 59(4): 960-970.
- [7] Hansen EK, Bucci MK, Quivey JM, et al. Repeat CT imaging and replanning during the course of IMRT for head-and-neck cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 64(2): 355-362.

依达拉奉是一种新型的氧自由基清除剂,最早作为脑保护剂应用于神经系统疾病的治疗。可快速、高效的透过血脑屏障,并作用于靶组织,抑制自由基的生成和细胞脂质过氧化连锁反应,抑制脑细胞的过氧化,从而减轻脑水肿和脑组织损伤^[11-12]。有研究表明^[13],使用依达拉奉可以使心肌细胞的 SOD 活性增加,MDA 增加幅度减少,阻断自由基对心肌的损伤,进而可降低 CK-MB 的生成。经本研究发现,两组患者治疗的进行,对照组 SOD 显著降低,治疗组 SOD 活性有所升高,且各时间点均明显高于对照组,治疗组 MDA 与 CK-MB 值显著低于对照组。同时治疗组 BNP、cTnI、LVEF% 值均低于对照组,由此可以看出依达拉奉对行不停跳冠状动脉搭桥术的患者心肌功能具有一定的保护作用。术后呼吸机治疗时间、ICU 住院时间以及总住院时间比较,治疗组明显小于对照组。

依达拉奉具有清除自由基和减轻缺血再灌注损伤的作用,在不停跳冠状动脉搭桥术中能有效减少心肌缺血再灌注损伤并保护心肌细胞。

参考文献:

- [1] Hannan EL, Wu C, Smith CR, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery: differences in short-term outcomes and in long-term mortality and need for subsequent revascularization[J]. *Circulation*, 2007, 116(10): 1145-1152.
- [2] Yamazaki K, Miwa S, Toyokuni S, et al. Effect of edaravone, a novel free radical scavenger, supplemented to cardioplegia on myocardial function after cardioplegic arrest: in vitro study of isolated rat heart[J]. *Heart Vessels*, 2009, 24(3): 228-235.
- [3] Murzi M, Caputo M, Aresu G, et al. On-pump and off-pump coronary artery bypass grafting in patients with left main stem disease: A propensity score analysis[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 143(6): 1382-1388.
- [4] Jarral OA, Saso S, Athanasiu T. Off-pump coronary artery bypass in patients with left ventricular dysfunction: a meta-analysis[J]. *Ann Thorac Surg*, 92(5): 1686-1694.
- [5] Puskas JD, Kilgo PD, Lattouf OM, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting—the current state[J]. *Cerc J*, 2012, 76(4): 784-90.
- [6] Misra MK, Sarwat M, Bhakuni P, et al. Oxidative stress and ischemic myocardial syndromes[J]. *Med Sci Monit*, 2009, 15(10): RA209-219.
- [7] Weissmann G. Free radicals can kill you: Lavoisier's oxygen revolution[J]. *FASEB J*, 2010, 24(3): 649-652.
- [8] 黄承红, 蔡志友, 曾令琼, 等. 依达拉奉对脑出血患者血清 IL-1 β 、TNF- α 影响的研究[J]. *重庆医学*, 2008, 37(7): 728-729.
- [9] 蔡垣星, 卢家凯, 卿恩明, 等. 依达拉奉对不停跳冠状动脉旁路移植术患者心功能的保护作用[J]. *心肺血管杂志*, 2010, 29(3): 209-212.
- [10] Blonde-Cynober F, Morineau G, Estrugo B, et al. Diagnostic and prognostic value of brain natriuretic peptide (BNP) concentrations in very elderly heart disease patients: specific geriatric cut-off and impacts of age, gender, renal dysfunction, and nutritional status[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2011, 52(1): 106-110.
- [11] 吴信真, 李玄英, 严兴福, 等. 依达拉奉对急性颅脑外伤手术患者的脑保护作用[J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(1): 116-118.
- [12] 刘娟, 姚国恩, 蒋晓江, 等. 自由基清除剂依达拉奉治疗脑出血 36 例疗效观察[J]. *重庆医学*, 2007, 36(13): 1257-1258.
- [13] 吴云良. 依达拉奉对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. *中国现代医生*, 2011, 49(18): 14-15, 17.

(收稿日期: 2013-07-25 修回日期: 2013-08-21)

(上接第 4040 页)

- [8] Perkins CL, Fox T, Elder E, et al. Image-guided radiation therapy (IGRT) in gastrointestinal tumors[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 7(4): 372-381.
- [9] 张延可, 李宝生. 非小细胞肺癌适形放疗致急性放射性肺和食管损伤的相关因素研究进展[J]. *中国医疗前沿*, 2010, 9(1): 14-18.
- [10] Saeko H, Kayako T, Masahiro E, et al. Dosimetric predictor of radiation esophagitis in patients treated for non-small-cell lung cancer with carboplatin/paslitaxel/ radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(2): 291-295.
- [11] Fukumoto S, Shirato H. Small-volume image-guided radiotherapy using hypofractionated, coplanar, and non-coplanar multiple fields for patients with inoperable stage inon small cell lung carcinomas[J]. *Am Cancer Soci*, 2002, 95(7): 1546-1553.
- [12] 朱向帆, 王绿化, 赵路, 等. 局部晚期非小细胞肺癌三维适形放疗剂量和肿瘤体积与预后关系初探[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2008, 17(1): 26-29.
- [13] 刘飞, 李光, 党军, 等. 三维适形放疗非小细胞肺癌预后因素分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2007, 16(5): 344-347.
- [14] Lee DS, Kim YS, Kang JH, et al. Clinical responses and prognostic indicators of concurrent chemoradiation for non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Res Treat*, 2011, 43(1): 32-41.
- [15] 曹建忠, 欧广飞, 梁军, 等. 三维适形放疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的疗效[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2011, 33(7): 529-534.

(收稿日期: 2013-06-25 修回日期: 2013-08-03)