

200 例肺部肿瘤 SBRT 的经验和疗效

董百强 徐裕金 孙晓江 郑晓 杜向慧 狄晓云 单国平 陈维军 李浦 李剑龙
邵凯南 许亚萍 陈明

325032 温州医科大学(董百强); 310022 杭州, 浙江省肿瘤医院放疗科 浙江省放射肿瘤学重点实验室

通信作者: 陈明, Email: chenming@zjcc.org.cn; 许亚萍, Email: xuyaping1207@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.06.004

【摘要】 目的 评价 SBRT 肺部肿瘤的安全性及临床疗效。**方法** 回顾分析 2012—2015 年在浙江省肿瘤医院经 SBRT 的 200 例肺部肿瘤患者。早期原发性 NSCLC 118 例, 肺孤立转移 82 例, 80% 等剂量线作为处方剂量覆盖 95% PTV, 100% 等剂量线覆盖 100% IGTV, 4.0~18.0 Gy/次, 每天或隔天 1 次, BED 为 40.0~151.2 Gy (中位数 100 Gy)。**结果** 所有患者均完成治疗, 随访率 96.0%。原发瘤组 CR 率 14.8% (17/115), PR 率 65.2% (75/115)。转移瘤组 CR 率 25% (19/77), PR 率 38% (29/77)。2、3 级急性 RP 发生率分别为 4.7%、3.1%。中位随访时间 14.9 个月, 1、2 年原发和转移瘤组 LC 率分别为 95.7%、84.3% 和 92%、73%, OS 率分别为 94.5%、92.0% 和 85%、62%。**结论** SBRT 对早期原发性 NSCLC 和肺孤立转移瘤的 1、2 年 LC、OS 率较高且发症低, 是一种安全有效的治疗手段。

【关键词】 肺肿瘤/体部立体定向放射疗法; 肺孤立转移瘤/体部立体定向放射疗法; 治疗结果

Experience and efficacy of SBRT for lung cancer: an analysis of 200 patients Dong Baiqiang, Xu Yujin, Sun Xiaojiang, Zheng Xiao, Du Xianghui, Di Xiaoyun, Shan Guoping, Chen Weijun, Li Pu, Li Jianlong, Shao Kainan, Xu Yaping, Chen Ming

Wenzhou Medical University, Wenzhou 325032, China (Dong BQ); Department of Radiation Oncology, Zhejiang Key Lab of Radiation Oncology, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China

Corresponding authors: Chen Ming, Email: chenming@zjcc.org.cn; Xu Yaping, Email: xuyaping1207@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and clinical efficacy of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancer. **Methods** A retrospective analysis was performed on 200 patients with primary non-small cell lung cancer (NSCLC) (118 patients) or solitary pulmonary metastasis (82 patients) who underwent SBRT in Zhejiang Cancer Hospital from January 2012 to September 2015. The 80% isodose line covered 95% of the planning target volume, and the 100% isodose line covered 100% of the internal gross tumor volume. The fractional dose was 4.0-18.0 Gy daily or every other day, and the biologically equivalent dose ranged from 40.0 to 151.2 Gy (median 100 Gy). **Results** All patients completed treatment. The follow-up rate was 96.0%. The complete response and partial response rates were 14.8% (17/115) and 65.2% (75/115) for the primary tumor group, versus 25% (19/77) and 38% (29/77) for the metastasis group. The incidence rates of grade II and III acute radiation pneumonitis were 4.7% and 3.1%, respectively. The median follow-up was 14.9 months. The 1- and 2-year local control rates were 95.7% and 84.3% for the primary tumor group, versus 92% and 73% for the metastasis group. The 1- and 2-year overall survival rates were 94.5% and 92.0% for the primary tumor group, versus 85% and 62% for the metastasis group. **Conclusions** SBRT is a safe and effective treatment for early primary NSCLC and solitary pulmonary metastasis, resulting in high 1- and 2-year local control and overall survival rates and low rate of complications.

【Key words】 Lung neoplasms/stereotactic body radiation therapy; Isolated pulmonary metastasis/stereotactic body radiation therapy; Treatment outcome

原发性肺癌在我国常见肿瘤发病率中居首, NSCLC 占原发性肺癌 75%~80%^[1]。手术是早期 NSCLC 首选治疗方法,对于高龄或合并严重内科疾病不能或不愿接受手术者,既往替代方法为常规分割放疗^[2],效果不理想。SBRT 是应用单次或少数几次给予靶区高剂量照射的方式,和常规放疗相比,具有分割剂量大、精度高等特点,已成为拒绝或不可手术的早期 NSCLC 标准治疗方法^[3]。至于可手术的早期 NSCLC, SBRT 初步应用结果不劣于手术。同时,对于肺孤立转移灶(1~3 个),全身治疗联合局部治疗也已逐步被接受。本院对早期原发性 NSCLC 和肺孤立转移瘤共 200 例行 SBRT,副作用低,疗效满意。

材料与方 法

1. 临床资料:2012 年 1 月至 2015 年 9 月,浙江省肿瘤医院收治了 200 例行 SBRT 的早期原发性 NSCLC 和肺孤立转移瘤患者,其中原发性肺癌 118 例、肺转移瘤 82 例,男 136 例、女 64 例,年龄 35~88 岁(中位数 67 岁)。按 UICC 标准进行临床分期,分期检查包括胸部和上腹部 CT、腹部超声、脑 MR、必要时 PET(无病理证实的患者必须进行全身 PET 扫描)。200 例患者中 145 例伴有各种既往疾病,包括高血压 52 例、糖尿病 12 例、其他恶性肿瘤病史 90 例。152 例患者放疗前行肺功能 FEV₁ 中位数 1.61 L(0.48~3.53 L)。余详见表 1。

2. 放疗:热塑体模或真空负压袋体位固定,平静呼吸状态下螺旋 CT 模拟机(Philips Brilliance CT Big Bore, 美国)4D 平扫或增强扫描(176 例)或常规平扫或增强扫描(24 例),扫描范围包括第 4 颈椎上缘到第 2 腰椎下缘,层厚 5 mm。扫描图像通过网络传输至 Philips Pinnacle 9.2 或 RayStation Launcher 4.5.1TPS,在 CT 模拟透视下记录普通扫描患者

的病灶呼吸活动度。CT 透视下观察不到的小病灶活动度,依据透视下胸廓及横膈膜运动确定。根据肿瘤移动范围确定 IGTV。4DCT 扫描以 10%为呼吸时相间隔,每层面分为 10 个呼吸时相图像,在由 10 个呼吸时相 CT 图像融合而成的 MIP 图像上合并同时参考放疗前胸部 CT 或 PET-CT 结果,对比肺窗及纵膈窗进行 IGTV 勾画。因高密度或与肿瘤相似密度的组织遮挡,MIP 图像不能明确界定 IGTV 边界者,逐个时相勾画 GTV,然后合成 IGTV。PTV 在 IGTV 范围前后左右外扩 3~5 mm。非 4DCT 模拟定位者,PTV 考虑呼吸运动和摆位误差等因素,轴向外扩 5 mm,头脚方面 8~15 mm,具体外扩范围视每位患者的呼吸活动度、病灶大小、位置以及患者肺部基础疾病等情况决定。同时勾画包括脊髓、两侧肺、气管、胸壁、臂丛神经、心脏和食管。治疗以 80%等剂量线作为处方剂量覆盖 95%PTV,100%等剂量线覆盖 100%IGTV,4.0~18.0 Gy/次,每天或隔天 1 次,中位照射次数 5 次(2~16 次);中位 BED 为 100 Gy(40.0~151.2 Gy)。双肺 V₂₀<20%,气管和支气管 D_{max}均控制在 50 Gy 以下;脊髓 D_{max}均控制在 25 Gy 以下,食管 D_{max}<30 Gy,心脏 D_{max}控制在 35 Gy,

表 1 200 例肺部肿瘤患者一般临床资料[例(%)]

项目	原发瘤 (118 例)	转移瘤 (82 例)	项目	原发瘤 (118 例)	转移瘤 (82 例)
性别			原发灶部位		
男	77(65.3)	59(72)	中央型	20(16.9)	0
女	41(34.7)	23(28)	周围型	98(83.1)	82(100)
年龄(岁)			病理类型		
中位数	74	61	腺癌	46(39)	38(46)
范围	43~88	35~83	鳞癌	18(15.3)	28(34)
肺部病灶直径(cm)			非小细胞	22(18.6)	5(6)
中位数	2.2	1.7	其他	25(21.2)	11(14)
范围	0.5~5.3	0.3~8.5	无	7(5.9)	0
T 分期			PTV(cm ³)		
T _{1a} 期	37(31.3)	43(52)	中位数	24.8	26.1
T _{1b} 期	45(38.1)	19(24)	范围	7.8~122.0	8.7~85.1
T _{2a} 期	25(21.2)	7(9)	剂量分割		
T _{2b} 期	0	1(1)	40 Gy 分 5 次	15(12.7)	2(2)
T ₃ 期	2(1.7)	0	50 Gy 分 4 次	12(10.2)	7(9)
T _x 期	9(7.7)	12(14)	50 Gy 分 5 次	43(36.4)	23(28)
临床分期			50 Gy 分 10 次	9(7.6)	15(18)
I _A 期	83(65.4)	0	60 Gy 分 8 次	8(6.8)	6(7)
I _B 期	26(16.1)	0	60 Gy 分 10 次	10(8.4)	10(12)
II 期	0	0	其他	21(17.9)	19(23)
III 期	2(1.7)	0	生物等效剂量(Gy)		
IV 期	7(9.3)	82(100)	中位数	100	100
			范围	52.5~151.2	40.0~120.0

胸壁 $V_{30} < 70 \text{ cm}^3$ 。采用 ElektaSynergy™ 或 Varian Trilogy-SN5387 直线加速器 6 MV X 线 6~14 个野共面等中心照射,全部病例均未做区域淋巴结照射。照射前行 KV 级 CBCT 扫描并在线配准,记录各中心轴的位置误差。

3. 观察指标和疗效评价:主要观察指标为近期疗效、LC 和不良反应。放疗结束后 3~6 个月通过胸腹部 CT 等影像学检查进行近期疗效评价,根据 RECIST 标准分为 CR、PR、SD、PD (CR 指所有已知病灶完全消失,PR 指肿瘤最大单径之和减少 30% 以上,PD 指肿瘤最大单径之和增加 20% 或出现新病灶,其余为 SD),CR+PR 为有效,CR+PR+SD 为 LC。OS、LC 的开始时间点为治疗开始日期。正常组织急性放射损伤按 RTOG 的急性放射损伤分级标准评定,主要观察肺、食管、脊髓、心脏、皮肤及全身反应。 $BED = D \times \{1 + [d/(\alpha/\beta)]\}$,D 为总剂量,d 为单次剂量,肿瘤的 α/β 取 10。

4. 随访与统计方法:治疗期间密切观察患者肺、食管、心脏及射野内皮肤等早期放射反应,每周复查血常规 1 次;治疗结束后 1 个月复查胸部 CT,原发性肺癌放疗后第 1 年每隔 3 个月复查 1 次,第 2 年每隔 4 个月复查 1 次,以后每半年复查 1 次。肺转移瘤放疗后复查频率视病情变化酌情而定。复查项目包括记录病史、查体和胸腹部增强 CT,必要时选择其他检查。

采用 SPSS 16.0 软件行 Kaplan-Meier 法计算 LC、OS 率,近期疗效、急性放射反应发生率采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 随访:200 例患者均顺利完成治疗,并于治疗后按计划返院复查评价。随访截止 2016 年 7 月 10 日,失访 8 例中原发 3 例,继发 5 例,随访率 96.0%,中位随访时间为 14.9 个月(1.2~47.3 个月)。

2. 近期疗效:放疗结束后 3~6 个月,原发瘤组 CR 率 14.8% (17/115),PR 率 65.2% (75/115),总有效率为 78.0%;转移瘤组 CR 率 25% (19/77),PR 率 38% (29/77),总有效率为 62%。

3. 生存率:1、2 年原发和转移瘤组 LC 率分别为 95.7%、84.3% 和 92.0%、72.8%,OS 率分别为 94.5%、92.0% 和 85.2%、61.9%。对比单次 $> 5 \text{ Gy}$ 和 $\leq 5 \text{ Gy}$ 原发及转移癌 1、2 年 OS 率相近(93.4%、95.0% 和 75.7%、66.6%, $P = 0.83$)。原发瘤组中 $BED \leq 80 \text{ Gy}$ (32 例)和 $> 80 \text{ Gy}$ (86 例)的 1、2 年 LC

率分别为 90%、70% 及 98%、90% ($P = 0.029$);转移瘤组两者 LC 相近 (79%、67% 和 85%、74%, $P = 0.55$)。另外,原发瘤和转移瘤组 $BED \leq 100 \text{ Gy}$ (107 例)和 $> 100 \text{ Gy}$ (91 例)为界的 1、2 年 LC 率也相近(92%、76% 和 93%、82%, $P = 0.63$)。

3. 不良反应:治疗期间全身性反应主要表现为纳差、乏力、呼吸困难,反应轻微,无需特殊处理,治疗结束后逐渐缓解。早期放射反应主要包括骨髓抑制、RP 及 RE。骨髓系统的放射损伤较轻,主要表现为白细胞和血小板轻度减少。按照 RTOG 评价标准^[4] 1、2、3 级急性 RP 分别为 13 (6.8%)、9 (4.7%)、6 (3.1%) 例,主要发生在中央型肺癌,经糖皮质激素等治疗后好转,无 4 级 RP 和 ≥ 3 级 RE 发生。11 例 (5.7%) 出现 2 度胸痛,多为周围型肺癌邻近胸膜;2 度干咳 20 例 (10.4%),经可待因对症处理后缓解。晚期放射反应主要为照射区域局限性 1—2 级肺纤维化,发生率为 11.5% (22/192),未观察到 ≥ 2 级肺纤维化和后期食管、心脏和脊髓的放射损伤。

讨 论

目前手术切除仍是 I 期 NSCLC 的标准治疗,然而随着高龄及伴随严重心肺合并症及不可手术病例的增加。多项研究显示,SBRT 治疗 I 期肺癌 LC 和 OS 得到很大改善,2010 年 RTOG-0236 多中心 II 期研究对 55 例早期周围型不可手术 NSCLC (肿块直径 $< 5 \text{ cm}$) 患者行 $3 \times 20 \text{ Gy}$ 放疗,3 年 LC、OS 率分别为 98%、56%,3—4 级不良反应发生率为 16%,主要包括缺氧、RP 和肺功能减退,无 5 级不良反应及治疗相关死亡发生,中位 OS 为 48 个月,死因多为治疗前的其他合并症^[5]。

近年 SBRT 的研究热点在于探究其应用于可手术 NSCLC 的合理性,相比手术切除,前者具有可门诊治疗、无创、无术后并发症以及可同时治疗多处病变的优点。日本临床肿瘤协会 2010 年开展的 II 期前瞻性 JCOG0403 研究对 65 例可手术 NSCLC 患者采用分割剂量为 $4 \times 12 \text{ Gy}$ 放疗,中位随访时间为 45 个月,3 年 OS、LC 率分别为 76%、86%,没有患者发生 ≥ 4 级不良反应^[6]。2013 年美国 RTOG0618 研究结果显示,接受 $3 \times 18 \text{ Gy}$ 放疗的可手术 NSCLC 患者 2 年 OS、LC 率分别为 84%、81%,治疗相关不良反应可接受^[7]。2015 年 Chang 等^[8] 对 STARS、ROSEL 项目已纳入的病例进行匹配分析,3 年 OS 率 SBRT 组 (31 例)显著高于手术组 (27 例) (95% : 79%); 3 年无区域淋巴结复发生存率、LRFS 率、DMFS 率均无

明显差异。对可手术的早期 NSCLC, SBRT 初步应用结果并不劣于手术。本研究结果显示原发瘤患者总有效率为 78.0%, 其中 CR 率为 14.8%, 1、2 年 OS 率分别为 94.5%、92.0%, LC 率分别为 95.7%、84.3%; 截至随访死亡 8 例, 其中 3 例死于局部复发进展, 4 例死于远处转移, 1 例死于非肿瘤其他因素。

对于肺内孤立转移灶(1~3 个), 在全身治疗的基础上给与 SBRT 已逐步被接受。近期发布的一项纳入 186 例寡转移瘤患者的回顾性分析结果提示, N_0-N_1 分期、病理类型为鳞癌、仅 1 个器官受累及, 对原发肿瘤的治疗是提高 OS 的积极因素^[9]。Baschnagel 等^[10]对 32 个肺转移瘤行 4~10×6 Gy 放疗, 中位随访时间为 27.6 个月, 1、2、3 年 LC 和 OS 分别为 97%、83%、76% 和 92%、85%、63%, 中位 OS 为 40 个月, 未观察到 ≥4 级不良反应。本研究的 82 例肺继发孤立病灶 SBRT 取得了较好的疗效, 初步证明 SBRT 治疗晚期肺寡转移灶安全有效, 但在高剂量治疗中仍需注意保护正常的早期反应组织。

SBRT 表现出明显的剂量-效应关系, 即提升 BED 可提高疗效。Onishi 等^[11]对 245 例早期 NSCLC 进行回顾性分析, 剂量 1~22×18~75 Gy, 该研究提示 BED 是否 >100 Gy 是治疗成败关键, BED ≥100 Gy 者 3 年 OS 达 88.4%, <100 Gy 则为 69.4%。本研究中原发瘤组中 BED >80 Gy 的 1、2 年 LC 大于 ≤80 Gy 的, 而转移瘤组两者相近。这说明在一定程度上提高 BED 会提高早期肺癌疗效, 但笔者认为并不是剂量越大越好, 越大剂量也会导致高的不良反应, 应根据病灶位置、来源、大小及病理特性等情况给予不同剂量。本研究以单次剂量 5 Gy 为界, 对比单次剂量 >5 Gy 和 ≤5 Gy 两组的原发及转移瘤疗效, ≤5 Gy 组的样本量较少(原发组 10 例; 转移瘤组 17 例), BED 均 <100 Gy, 且中央型肺癌多见, 二者生存差异无统计学意义($P=0.83$)。

本研究治疗过程中主要的早期放射反应为一般全身性反应、RE 及肺早期放射反应, 予抗生素和皮质激素治疗后缓解; 晚期放射反应主要为照射区域局限性 I~II 级放射性肺纤维化, 未观察到 ≥2 级肺纤维化发生, 与国内夏廷毅等^[12]报道相近。食道、心脏、脊髓未观察到晚期放射反应。

综上所述, SBRT 对早期原发性 NSCLC 和肺孤立转移瘤的 1、2 年 LC、OS 率较高且发症低, 是一种安全有效的治疗手段。但本研究为单臂回顾性研究, 未与相似条件下进行外科治疗患者进行对比; 且随访时间短, 为此需持续随访并在后续的研究中加

入外科手术患者对比。

参 考 文 献

- [1] 郭梅花, 林琳, 乔丽. 三维适形放疗同期 NP 方案化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(4): 1040-1041. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.04.060.
Guo MH, Lin L, Qiao L. Clinical observation of three dimensional conformal radiotherapy combined with NP regimen chemotherapy for locally advanced non small cell lung cancer [J]. Chin J Clinicians (elect ver), 2012, 6(4): 1040-1041. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.04.060.
- [2] Jeppesen SS, Schytte T, Jensen HR, et al. Stereotactic body radiation therapy versus conventional radiation therapy in patients with early stage non-small cell lung cancer: an updated retrospective study on local failure and survival rates [J]. Acta Oncol, 2013, 52(7): 1552-1558. DOI: 10.3109/0284.186X.2013.813635.
- [3] Shen YL, Zhang H, Wang J, et al. Hypofractionated radiotherapy for lung tumors with online cone beam CT guidance and active breathing control [J]. Radiat Oncol, 2010, 5(1): 19. DOI: 10.1186/1748-717X-5-19.
- [4] Bradley JA review of radiation dose escalation trials for non-small cell lung cancer within the Radiation Therapy Oncology Group [J]. Semin Oncol, 2005, 32(2 Suppl 3): S111-S113. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2005.03.020.
- [5] Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer [J]. JAMA, 2010, 303(11): 1070-1076. DOI: 10.1001/jama.2010.261.
- [6] Nagata Y, Hiraoka K, Shibata K, et al. Prospective trial of stereotactic body radiation therapy for both operable and inoperable $T_1N_0M_0$ non-small cell lung cancer: Japan clinical oncology group study JCOG0403 [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015, 93(5): 989-996. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.2278.
- [7] Timmerman RD, Paulus R, Pass HI, et al. RTOG 0618: stereotactic body radiation therapy (SBRT) to treat operable early-stage lung cancer patients [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(15 Suppl): 7523.
- [8] Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(6): 630-637. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70168-3.
- [9] Parikh RB, Cronin AM, Kozono DE, et al. Definitive primary therapy in patients presenting with oligometastatic non-small cell lung cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 89(4): 880-887. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.04.007.
- [10] Baschnagel AM, Mangona VS, Robertson JM, et al. Lung metastases treated with image-guided stereotactic body radiation therapy [J]. Clin Oncol, 2013, 25(4): 236-241. DOI: 10.1016/j.clon.2012.12.005.
- [11] Onishi H, Araki T, Shirato H, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study [J]. Cancer, 2004, 101(7): 1623-1631. DOI: 10.1002/encr.20539.
- [12] 夏廷毅, 孙庆选, 李平, 等. 体部 γ -刀高分次剂量治疗 I—II 期非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2005, 10(1): 20-24. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2005.01.00.
Xia TY, Sun QX, Li P, et al. Clinical study of body gamma knife in the treatment of non-small cell lung cancer: preliminary results of a pilot study [J]. Chin Clin Oncol, 2005, 10(1): 20-24. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2005.01.00.