

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2011.05.026

# 直线加速器联合 $\gamma$ 刀放疗同步 DP 方案化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床研究

陶丹, 龙志雄, 王斌, 刘艳屏, 高霞, 黄娅丽, 吴晶, 黄慧, 万欢

## Clinical Effects of Accelerator Linear Plus Gamma Knife Radiotherapy Combined with Concurrent DP Regimen Chemotherapy for Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer

TAO Dan, LONG Zhi-xiong, WANG Bin, LIU Yan-ping, GAO Xia, HUANG Ya-li, WU Jing, HUANG Hui, WAN Huan

Department of Oncology, The Fifth Hospital of Wuhan, Wuhan 430050, China

**Abstract: Objective** To investigate the short-term effects and adverse reactions of accelerator linear and gamma knife radiotherapy combined with concurrent DP chemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods** Ninety six patients with locally advanced NSCLC were randomly assigned to three treatment arms. In group A, patients received accelerator linear and gamma knife radiotherapy combined with concurrent 4 cycles of DP chemotherapy. The treatment plans were accelerator linear using 6MV x-rays by 50Gy/25F, and then gamma knife radiotherapy by 20Gy/4F, once every other day. In group B, patients received accelerator linear radiotherapy by (60~66)Gy/(30~33)F with concurrent 4 cycles of DP chemotherapy. In group C, patients received accelerator linear radiotherapy using 6MV x-rays by (60~66)Gy/(30~33)F after 2 cycles of DP chemotherapy, and then received another 2 cycles of DP chemotherapy. **Results** Ninety patients finished the treatment. The overall response rates of the three groups were 87.1%, 86.7% and 62.1%, respectively ( $P_{AB} = 1.000$ ,  $P_{AC} = 0.025$ ,  $P_{BC} = 0.030$ ). The overall 1-year survival rates of the three groups were 77.4%, 73.3% and 72.4%, respectively ( $P_{AB} = 0.711$ ,  $P_{AC} = 0.655$ ,  $P_{BC} = 0.937$ ). The adverse reactions were radiation pneumonitis, radiation esophagitis, gastrointestinal effects and myelosuppression. The incidence rates of radiation pneumonitis more than grade were 32.3%, 60.0% and 20.7%, respectively ( $P_{AB} = 0.030$ ,  $P_{AC} = 0.311$ ,  $P_{BC} = 0.002$ ). The incidence rates of myelosuppression over grade were 61.3%, 66.7% and 31.0%, respectively ( $P_{AB} = 0.662$ ,  $P_{AC} = 0.019$ ,  $P_{BC} = 0.006$ ). **Conclusion** The combination of accelerator linear plus gamma knife radiotherapy with concurrent DP chemotherapy can improve the short-term effects in locally advanced NSCLC patients with acceptable toxicities although the long-term effects and toxicities need to be further researched.

**Key words:** Accelerator Linear; Gamma Knife; DP regimen; Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy; Locally Advanced NSCLC

**摘要:目的** 观察直线加速器联合  $\gamma$  刀放疗同步 DP 方案化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的近期疗效和不良反应。**方法** 96 例局部晚期 NSCLC 患者随机分为 A、B、C 三组。A 组患者同时接受 DP 方案化疗及肺内原发灶和阳性淋巴结放疗, 6MV X 线, 50Gy/25F, 之后给予  $\gamma$  刀加量 20Gy/4F; 化疗共 4 周期。B 组患者同时接受 DP 方案化疗及肺内原发灶和阳性淋巴结放疗, 6MV X 线, 60~66 Gy/30~33F; 化疗共 4 周期。C 组患者先接受 DP 方案化疗 2 周期后, 再给予 6MV X 线放疗肺内原发灶和阳性淋巴结 60~66Gy/30~33F, 之后再行 DP 方案化疗 2 周期。**结果** 90 例患者按计划完成了治疗。A、B、C 三组总有效率分别为 87.1%、86.7% 和 62.1%, A、B 两组总有效率相当, 均高于 C 组 ( $P_{AB} = 1.000$ ,  $P_{AC} = 0.025$ ,  $P_{BC} = 0.030$ )。三组患者 1 年总生存率分别为 77.4%、73.3% 和 72.4%, 三组相比差异均无统计学意义 ( $P_{AB} = 0.711$ ,  $P_{AC} = 0.655$ ,  $P_{BC} = 0.937$ )。治疗的不良反应主要为急性放射性食管炎、放射性肺炎、骨髓抑制和消化道反应。2 级及以上放射性肺炎的发生率分别为 32.3%、60.0% 和

20.7%, B 组高于 A 组和 C 组, A、C 两组相当 ( $P_{AB} = 0.030$ ,  $P_{AC} = 0.311$ ,  $P_{BC} = 0.002$ ); 2 级及以上骨髓抑制的发生率分别为 61.3%、66.7% 和 31.0%, A、B 两组相当, 均高于 C 组 ( $P_{AB} = 0.662$ ,  $P_{AC} = 0.019$ ,

收稿日期:2010-03-25;修回日期:2010-07-21

作者单位:430050 武汉,武汉市第五医院肿瘤二区

作者简介:陶丹(1982-),女,硕士,住院医师,主要从事肿瘤内科学的研究

$P_{DC} = 0.006$ );放射性食管炎和消化道反应三组相比差异无统计学意义。**结论** 直线加速器联合  $\gamma$  刀同步 DP 方案化疗治疗局部晚期 NSCLC 的近期疗效好,不良反应经对症处理后患者能耐受,但其远期疗效和并发症有待进一步观察。

**关键词:**直线加速器;  $\gamma$  刀; DP 方案; 同步放化疗; 局部晚期 NSCLC

**中图分类号:**R734.2;R730.58 **文献标识码:**A

**文章编号:**1000-8578(2011)05-0575-04

## 0 引言

肺癌的发病率、死亡率近年来不断增长,成为对人类健康和生命威胁最大的恶性肿瘤之一。肺癌发现时多数已为中晚期,丧失手术的机会,只能选择放化疗。但单纯的放疗或化疗后仍有大部分患者不能治愈,失败的主要原因是局部未控和远处转移。目前认为,局部肿瘤的未控和复发与照射剂量密切相关。本研究利用直线加速器联合  $\gamma$  刀放疗来提高肿瘤局部的照射剂量,并同步 DP 方案化疗治疗局部晚期 NSCLC,以为其寻找最佳的治疗模式。本科室于 2007 年 6 月—2009 年 4 月进行了此项研究,现将结果报道如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

所有患者均为经病理学或细胞学和影像学确诊的 NSCLC 初治患者(UICC1997 分期标准);男 66 例,女 30 例,中位年龄 53 岁(42~65 岁);ⅢA 期 38 例,ⅢB 期 58 例;其中鳞癌 57 例,腺癌 32 例,其他 7 例;卡氏评分  $\geq 70$  分,血象及心、肝、肾功能正常,经临床证实无法手术完全切除且无放化疗禁忌证,本人及家属签字同意。治疗过程中出现远地转移和其他内科疾病导致治疗计划不能按期完成者剔除观察。

### 1.2 主要放疗设备

Elekta 直线加速器(配置 iView-GT 射野影像验证系统,40 对电动多叶光栅),月亮神立体定向放射治疗系统,新华 SL-11 模拟机,飞利浦 16 排螺旋 CT 机,Elekta Precise 三维治疗计划系统,体位固定真空垫等。

### 1.3 方法

**1.3.1 实验分组** 将患者随机分为 A、B、C 三组。A 组 32 例(男 22 例,女 10 例),中位年龄 51 岁;临床分期:ⅢA 期 12 例,ⅢB 期 20 例;病理类型:鳞癌 20 例,腺癌 8 例,其他 4 例。B 组 32 例(男 20 例,女 12 例),中位年龄 54 岁;临床分期:ⅢA 期 14 例,ⅢB 期 18 例;病理类型:鳞癌 19 例,腺癌 12 例,其他 1 例。C 组 32 例(男 24 例,女 8 例),中位年龄 55 岁;

临床分期:ⅢA 期 12 例,ⅢB 期 20 例;病理类型:鳞癌 18 例,腺癌 12 例,其他 2 例。

**1.3.2 治疗方法** A 组:患者同时接受 DP 方案化疗及肺内原发灶和阳性淋巴结放疗,6MV X 线,2.0 Gy/次,每周 5 次,剂量达 50 Gy 后给予  $\gamma$  刀加量 20 Gy/4F,5.0 Gy/次,隔日一次。放疗与化疗同一天开始。B 组:患者同时接受 DP 方案化疗及肺内原发灶和阳性淋巴结放疗,6MV X 线,2.0 Gy/次,每周 5 次,总剂量(60~66)Gy/(30~33)F。放疗与化疗同一天开始。C 组:患者先接受 DP 方案化疗 2 周期后,再给予 6MV X 线放疗肺内原发灶和阳性淋巴结,2.0 Gy/次,每周 5 次,剂量达(60~66)Gy/(30~33)F 后再行 DP 方案化疗 2 周期。

**1.3.3 放射治疗** 直线加速器放疗设备采用瑞典医科达电子直线加速器和 Precise 治疗计划系统,所有患者的 CT 图像都由相同的一位医生和物理师进行靶区勾画。靶区定义按照 ICRU50 号和 62 号文件规定的标准,GTV 为原发灶及阳性淋巴结(最小径  $\geq 1$  cm),CTV 为 GTV 外放 0.7 cm。因使用电子影像验证系统提高了精度,计划靶区(PTV)是在 CTV 基础上冠、矢状轴外放 3 mm,人体长轴外放 5 mm。锁骨上淋巴结阳性者,双锁骨上采用常规放疗 DT50Gy 后缩野至转移淋巴结加量至 DT60~70Gy。设计 4~6 个共面不规则适形照射野,并确定各野权重及射野布置参数。3DCRT 计划用剂量体积直方图、等剂量线图、二维等剂量线和云图综合评价确定治疗计划。其优化指标为:(1)计划靶区(PTV)接受处方剂量的百分体积数,PTV 应该在 90%等剂量线内;(2)PTV 均匀性为 95%~107%;(3)正常组织不超过其最大照射耐受剂量,其中双肺  $V_{20} \leq 35\%$ ,脊髓最大剂量不超过 45 Gy,心脏 1/3 的体积不超过 60 Gy,2/3 的照射量不超过 45 Gy。 $\gamma$  刀放疗设备采用月亮神立体定向放射治疗系统。治疗计划根据病灶大小采用单靶点(病灶  $\leq 3$ cm 且形状规则时采用)或多靶点(病灶  $> 3$  cm 或形状不规则时采用)照射,50%剂量线覆盖 PTV,70%~75%剂量线包裹 95%以上 GTV,照射剂量以 50%剂量线作为处方剂量,PTV 外关键器官最大剂量不大于处方剂量。

**1.3.4 化疗方法** 多西他赛 75 mg/m<sup>2</sup>,分第 1、8 天;顺铂 75 mg/m<sup>2</sup>,分第 1~3 天,21 天为一周期,共化疗 4 周期。多西他赛用药前常规预处理,地塞米松片 8 mg 口服,2 次/日,连用 3 天。

### 1.4 随访及观察指标

所有病例在治疗结束后 2 月复查,之后每 3 月随访一次。随访内容包括血常规、肝肾功能、肿瘤标

志物、胸部增强 CT、腹部彩超检查,部分患者行头颅 CT/MRI 及骨 ECT 检查;近期疗效根据世界卫生组织(WHO)和国际抗癌联盟(UICC)实体瘤近期疗效评价标准判定;放疗不良反应按美国肿瘤放射治疗协作组(RTOG)标准<sup>[1]</sup>评定;化疗不良反应按 WHO 标准评定;生存期为治疗开始至死亡或未次随访时间。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS13.0 软件统计分析,总有效率、1 年生存率和不良反应的发生率分析采用卡方检验, V20 比较使用独立 *t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 近期疗效

入组患者有 6 例因其他内科疾病不能耐受治疗而剔除观察,余 90 例均按计划顺利完成了治疗并定期进行复查,随访率为 100%。治疗后 2 月复查肿瘤消退情况:A 组总有效率为 87.1%(27/31),其中完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)率分别为 22.6%(7/31)、64.5%(20/31)、9.7%(3/31)、3.2%(1/31);B 组总有效率为 86.7%(26/30),其中 CR、PR、SD、PD 率分别为 16.7%(5/30)、70.0%(21/30)、10.0%(3/30)、3.3%(1/30);C 组总有效率为 62.1%(18/29),其中 CR、PR、SD、PD 率分别为 17.2%(5/29)、51.7%(15/29)、24.1%(7/29)、6.9%(2/29)。经统计学处理,A、B 两组总有效率相当,均高于 C 组 ( $P_{AB} = 1.000, P_{AC} = 0.025, P_{BC} = 0.030$ )。三组患者 1 年总生存率分别为 77.4%(24/31)、73.3%(22/30)和 72.4%(21/29),三组相比均无统计学意义 ( $P_{AB} = 0.711, P_{AC} = 0.655, P_{BC} = 0.937$ )。

### 2.2 不良反应

患者治疗的不良反应主要为急性放射性食管炎、放射性肺炎、骨髓抑制和消化道反应,经对症处理后患者能按计划完成治疗,无与治疗相关死亡事件发生。2 级及以上放射性肺炎的发生率分别为 32.3%,60.0% 和 20.7%,B 组高于 A 组和 C 组, A、C 两组相当 ( $P_{AB} = 0.030, P_{AC} = 0.311, P_{BC} = 0.002$ );三组患者 V20 平均值分别为 (21.14 ± 2.24)%, (27.67 ± 2.49)%, (26.85 ± 2.92)%, A 组低于 B、C 组, B、C 两组相当 ( $P_{AB} = 0.000, P_{AC} = 0.000, P_{BC} = 0.655$ );2 级及以上骨髓抑制的发生率分别为 61.3%,66.7% 和 31.0%, A、B 两组相当,均高于 C 组 ( $P_{AB} = 0.662, P_{AC} = 0.019, P_{BC} = 0.006$ );放射性食管炎和消化道反应三组相比无统

计学意义,见表 1。

表 1 三组患者不良反应(% ,例,2 级及以上)

Table 1 The adverse reactions comparison of three groups(% ,cases, higher than second grade)

Adverse reactions	A (n = 31)	B (n = 30)	C (n = 29)
Radiation esophagitis	32.3%(10)	43.3%(13)	20.7%(6)
Radiation pneumonitis	32.3%(10)	60.0%(18)	20.7%(6)
Myelosuppression	61.3%(19)	66.7%(20)	31.0%(9)
Gastrointestinal effects	29.0%(9)	36.7%(11)	17.2%(5)

## 3 讨论

NSCLC 占肺癌的 75%~80%,确诊时约 30%~40% 患者无法手术,只能选择放化疗。但单纯的放疗或化疗疗效仍不理想,失败的主要原因是局部未控和远处转移<sup>[2]</sup>。多数研究认为同步放化疗能提高肺癌患者的局部控制率和远期生存率。目前认为,局部肿瘤的未控和复发与照射剂量密切相关,而 Fletcher 很早就提出要杀灭局部晚期 NSCLC,可能需要接近 100Gy 的剂量,但由于肺组织耐受剂量的限制,给予 60Gy 以上的剂量对于常规放疗技术来说是不可能实现的。

随着现代计算机技术和医学影像技术的发展,肿瘤的放射治疗进入了三维适形放疗的新时代。三维适形放疗使靶区受到确切的适形的高剂量照射的同时,使周围正常组织的受照射量大大减少,从而为靶区的增量创造了条件。它通过非共面高能射线束入射形状的调整,使放疗高剂量区的分布形状从三维方向上与病变靶区形状一致,正常组织的受照射量显著减少,从而能降低正常组织并发症的发生,提高治疗增益比,使 NSCLC 局控率的提高成为可能。 $\gamma$  刀放射治疗技术是提高靶区剂量的另一个重要途径。它通过靶点弥合的方式实现对不规则靶区的适形照射,其物理学特征是剂量集中在靶区,靶外剂量递减十分迅猛,半影区范围小,在提高肿瘤剂量的同时,能极大程度地减少周围正常组织的照射剂量<sup>[3]</sup>。

NSCLC 对放射治疗中度敏感,潜在倍增时间约 5~7 天。在放射治疗过程中,残留的肿瘤细胞会出现加速再增殖,这种再增殖可能出现在于放射治疗的中后疗程,使 NSCLC 更加难以控制<sup>[4]</sup>。放射生物学研究表明,在肿瘤细胞出现加速再增殖时,给予更高的剂量,可以起到抑制作用。因此我们综合直线加速器和  $\gamma$  刀的技术优势,设计在三维适形放疗 50Gy 后加用  $\gamma$  刀放疗 20Gy,短时间内将剂量明显

推高,在提高肿瘤局控率的同时,不增加放疗反应,改善治疗效果。

远处转移是局部晚期 NSCLC 治疗失败的另一原因。因此本研究在放疗控制局部的同时联合化疗,以控制、减少远处转移的概率。多数研究<sup>[5-7]</sup>认为同步放化疗在提高局部控制率和远期生存率方面更好,本研究亦发现同步放化疗近期疗效优于续贯放化疗。虽然,同步放化疗在疗效方面优于序贯和交替治疗,但由于化疗药物阻碍机体对放疗所致正常组织损伤的修复作用,使治疗的并发症增加<sup>[8]</sup>。而  $\gamma$  刀的应用在提高肿瘤组织剂量的同时能使周围正常组织的照射剂量快速下降,正常组织的放疗损伤小,使同步放化疗的不良反应进一步降低成为可能。

在 NSCLC 的化疗中,铂类药物仍为首选,顺铂是唯一被公认可延长晚期 NSCLC 生存期的药物<sup>[9]</sup>。多西他赛作为新型抗肿瘤药物,实验研究表明,其对 NSCLC 有明显的放射增敏作用,其原因可能与部分细胞被阻滞在  $G_2$ 、M 期有关,此期细胞对放疗最敏感。此外,多西他赛能够诱导肿瘤细胞发生凋亡,后者可使对放射抵抗的乏氧细胞发生再氧合。

我们发现,A、B 两组因使用同步放化疗,其近期疗效优于 C 组,与国内外文献报道一致。虽然 A、B 两组总有效率和 1 年总生存率相当,但 A 组使用  $\gamma$  刀放疗减少了肿瘤周围正常肺组织的受量,双肺 V20 平均值低于 B 组,2 级及以上放射性肺炎的发生率亦低于 B 组;A 组与 C 组相比,在实施同步放化提高疗效的同时,由于 V20 的降低,放射性肺炎的发生率并未增加。A、B 组因同步化疗,2 级及以上骨髓抑制的发生率高于 C 组。三组放射性食管炎和消化道反应相当,不良反应经对症治疗后患

者均能顺利完成治疗,无与治疗相关死亡事件发生。由于随访时间短,其远期疗效和并发症有待进一步观察。

综上所述,本研究发现直线加速器联合  $\gamma$  刀放疗同步 DP 方案化疗治疗局部晚期 NSCLC 近期疗效好,不良反应经对症处理后患者能耐受,但对加速器和  $\gamma$  刀放疗剂量的分配、分割剂量的大小以及化疗方案和化疗药物剂量选择等问题上还需要进一步探讨。

参考文献:

- [1] 殷蔚伯,谷铎之. 肿瘤放射治疗学[M]. 3 版. 北京:中国协和医科大学出版社,2002;1108-1111.
- [2] 刘泰福. 现代放射肿瘤学[M]. 上海:复旦大学出版社上海医科大学出版社,2001;331.
- [3] Papiez L, Timmerman R, DesRosiers C, et al. Extracranial stereotactic radioablation: physical principles[J]. Acta Oncol, 2003, 42(8):882-894.
- [4] Mehta M, Scrimger R, Mackie R, et al. A new approach to dose escalation in non-small-cell lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 49(1):23-33.
- [5] Lava PN Jr, Goldberg Z, Davies A, et al. Concurrent chemoradiation strategies in the management of unresectable stage III non-small-cell lung cancer [J]. Clin Lung Cancer, 2002, 3 Suppl 2:S42-48.
- [6] 蒋国梁. 现代肿瘤放疗学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2003;503.
- [7] 王新强,代培文,程秀祯,等. 同步放化疗治疗 III 期非小细胞肺癌[J]. 中国癌症杂志,2006,16(1)55-57.
- [8] 王绿化. 局部晚期非小细胞肺癌的治疗进展[J]. 临床肿瘤学杂志,2006,11 (5):321.
- [9] 张力建,陈晋峰. 非小细胞肺癌的综合治疗[J]. 中华肿瘤防治杂志,2006,13(23):231-234.

[编辑:黄国玲;校对:贺文]