

3种不同分割剂量同步推量调强放疗治疗肺癌脑转移瘤的疗效

刘金娥¹, 沈永奇¹, 梁勋斯², 叶建忠³, 林德帅¹, 黄定仪¹, 林锋¹, 蒙静敏¹

1. 广西医科大学附属柳铁中心医院肿瘤科, 广西 柳州 545007; 2. 广西壮族自治区龙潭医院胸外科, 广西 柳州 545005; 3. 广西壮族自治区龙潭医院肿瘤科, 广西 柳州 545005

【摘要】目的:分析3种不同分割剂量同步推量调强放疗治疗肺癌脑转移瘤的效果。**方法:**选取75例肺癌脑转移瘤患者进行研究,随机分为3组,每组25例,均实施调强放疗。A组:全脑40 Gy/20f(2.0 Gy/f)+瘤区同步推量46 Gy/20f(2.3 Gy/f), B组:全脑40 Gy/20f(2.0 Gy/f)+瘤区同步推量52 Gy/20f(2.6 Gy/f), C组:全脑40 Gy/20 f(2.0 Gy/f)+瘤区同步推量58 Gy/20 f(2.9 Gy/f)。对比3组治疗效果、毒副反应。**结果:**治疗1个月后3组的局部控制总有效率比较无统计学差异($P>0.05$),C组的中位生存期明显高于A、B组($P<0.05$),随访1年,C组的生存率高于A组($P<0.05$);3组的毒副反应比较无统计学差异($P>0.05$)。**结论:**3种不同分割剂量同步推量调强放疗治疗肺癌脑转移瘤均有显著效果,但相比较而言,大剂量治疗效果更为确切。

【关键词】分割剂量;同步推量;调强放疗;肺癌脑转移瘤;毒副反应;生存率

【中图分类号】R815.6

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2020)12-1498-04

The therapeutic effect of intensity modulated radiotherapy on brain metastases from lung cancer with simultaneous boost of three different fractionated doses

LIU Jin'e¹, SHEN Yongqi¹, LIANG Xunsi², YE Jianzhong³, LIN Deshuai¹, HUANG Dingyi¹, LIN Feng¹, MENG Jingmin¹

1. Department of Oncology, Liutie Central Hospital Affiliated to Guangxi Medical University, Liuzhou 545007, China; 2. Department of Thoracic Surgery, Longtan Hospital, Guangxi Zhuang Autonomous Region, Liuzhou 545005, China; 3. Department of Oncology, Longtan Hospital, Guangxi Zhuang Autonomous Region, Liuzhou 545005, China

Abstract: Objective To analyze the therapeutic effect of intensity modulated radiotherapy on brain metastases from lung cancer with synchronous boost treatments of three different fractionated doses. **Methods** 75 patients with lung cancer brain metastases was selected and randomly divided into three groups. Each group had 25 cases, and all received intensity modulated radiotherapy. Group A: 40 Gy/20f (2.0 Gy/f) for whole brain and 46 Gy/20f (2.3 Gy/f) of simultaneous boost for tumor area; group B: 40 Gy/20f (2.0 Gy/f) for whole brain and 52 Gy/20f (2.6 Gy/f) of simultaneous boost for tumor area; group C: 40 Gy/20f (2.0 Gy/f) for whole brain and 58 Gy/20f (2.9 Gy/f) of simultaneous boost for tumor area. Compare the therapeutic effects and toxic and side effects of the three groups. **Results** After one month of treatment, there was no statistical difference in the total effective rate of local control among the three groups ($P>0.05$). The median survival time of group C was significantly higher than that of group A and group B ($P<0.05$). Follow-up for one year showed that the survival rate of group C was higher than that of group A ($P<0.05$). There was no statistical difference in toxic and side effects among the three groups ($P>0.05$). **Conclusion** Intensity modulated radiotherapy with synchronous boosts of three different fractionated doses has significant effects on brain metastases from lung cancer, but comparatively, the therapeutic effect of large doses is more accurate.

Keywords: fractionated dose; synchronous boost; intensity modulated radiotherapy; brain metastases from lung cancer; toxic and side effects; survival rate

【收稿日期】2020-07-23

【基金项目】广西壮族自治区卫计委科研课题(Z20170026);白求恩医学科学研究基金(B19174CT);广西壮族自治区中医药局科研课题(GZZC2019204)

【作者简介】刘金娥, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 恶性肿瘤的放射治疗, E-mail: lje20201010@126.com

【通信作者】沈永奇, E-mail: ff200205@foxmail.com

前言

肺癌为临床高发病率、高致死率的疾病,而且约20%肺癌患者随着病情的恶化发展,会出现脑部转移,预后效果差,脑转移患者的生存期仅1~2个月,严重威胁患者的生命健康^[1]。如何采取有效措施治疗肺癌脑转移瘤,对于成功救治患者、提高患者的生存质量具有积极意义。鉴于该疾病发病机制,传统化疗药物受血脑屏障影响,不能进入脑内发挥抗肿瘤效果,因此临床主张实施放射治疗。常用的放疗方法为调强放疗、立体定向放疗与全脑放疗。全脑放疗虽然照射范围广,但放射剂量受限,肿瘤控制效果不佳;立体定向放疗虽然可有效控制肿瘤恶化发展,但立体定向靶区内、外体积的剂量差异大,容易出现靶区外脑肿瘤复发^[2];调强放疗则可有效调控放射剂量,而且避免伤及邻近重要组织。实施同步推量调强放疗是在调强放疗基础上,结合全脑放疗与立体定向放疗而形成一种新型治疗方法,应用更为安全,但相关研究较少,而且关于分割剂量大小也无明确定义^[3]。本研究拟通过采用不同分割剂量同步推量调强放疗治疗肺癌脑转移瘤,评价其疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2017年3月至2019年6月广西医科大学附属铁中心医院、广西科技大学第一附属医院及广西壮族自治区龙潭医院收治的肺癌脑转移瘤患者为本次研究对象。纳入标准:临床和影像学或病理学证实为肺癌脑转移瘤,颅内病灶数目不超过5个,既往未接受脑部放疗者;具有可测量病灶(MRI诊断 ≥ 1 cm),可测量病灶影像学诊断时间 < 15 d;Karnofsky评分 ≥ 60 分;预计生存期 ≥ 3 个月;能满足随诊要求;无放疗禁忌证。研究方法符合伦理学标准并报经医学伦理委员会同意,与患者充分沟通,患者知情同意并签署知情同意书。排除标准:位于或邻近脑脊液循环通道的转移瘤,已导致脑室明显扩大,脑脊液循环受阻导致顽固性颅内压增高,药物无法控制,而又未行脑室腔分流者;严重心、肝、肾功能不全;患者一般情况差、恶病质;依从性差。

75例研究对象随机分为3组。A组,25例,男18例,女7例,年龄48~79岁,平均年龄(63.22 \pm 5.25)岁,病程1~3个月,平均病程(1.55 \pm 0.44)个月,肿瘤体积为0.02~32.10 cm³,平均体积(15.44 \pm 5.22) cm³,病理类型:腺癌17例,小细胞癌4例,鳞癌3例,腺鳞癌1例;B组,25例,男18例,女7例,年龄43~81岁,平均年龄(63.33 \pm 5.11)岁,病程1~4个月,平均病程

(1.52 \pm 0.43)个月,肿瘤体积为0.01~32.15 cm³,平均体积(15.52 \pm 5.11) cm³,病理类型:腺癌16例,小细胞癌5例,鳞癌3例,腺鳞癌1例;C组,25例,男17例,女8例,年龄41~81岁,平均年龄(63.35 \pm 5.12)岁,病程1~4个月,平均病程(1.50 \pm 0.45)个月,肿瘤体积为0.03~32.10 cm³,平均体积(15.45 \pm 5.08) cm³,病理类型:腺癌17例,小细胞癌4例,鳞癌4例。3组患者基线资料基本同质,具有可比性($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 定位 3组定位方法相同,于患者平静状态下,取仰卧体位,实施头部热塑膜固定体位法,经螺旋CT增强扫描,设置扫描层厚为2.5 mm,从头顶扫描至颈₂椎体。全部扫描结束,上传图片到Variab23EX Eclipse11.0信息处理系统。

1.2.2 勾画靶区 全脑定义为CTV,外放3 mm定义为PTV。CT上转移病灶定义为大体肿瘤体积(GTV),以GTV均匀外放3~4 mm定义为计划肿瘤靶区(PGTV)。若检查显示强化病灶不明显,可实施图像融合技术(MRI与CT融合检查分析)。

1.2.3 放疗 处方剂量定义:95%PTV为接受剂量。A组:全脑40 Gy/20f(2.0 Gy/f)+瘤区同步推量46 Gy/20f(2.3 Gy/f),B组:全脑40 Gy/20f(2.0 Gy/f)+瘤区同步推量52 Gy/20f(2.6 Gy/f),C组:全脑40 Gy/20f(2.0 Gy/f)+瘤区同步推量58 Gy/20f(2.9 Gy/f)。所有患者在接受放疗操作前,均实施降颅压脱水处理,便于稳定颅内压水平。放疗期间,实施降颅压、脱水、神经营养等对症处理。

1.3 疗效评价

观察3组患者治疗后1个月的近期疗效、中位生存期、1年生存率和急性毒副反应。

1.3.1 近期疗效 根据影像学结果评价疗效。对全部病例给予复查颅脑MRI,以客观评价效果,采用RTOG9508疗效评价标准。完全缓解(CR):影像学检查时病灶完全消失,激素停用后神经症状和体征平稳;部分缓解(PR):影像学检查病灶缩小比例大于50%;稳定(SD):影像学检查示病灶缩小在0~50%,神经症状和体征平稳;进展(PD):影像学检查病灶增大,或出现新病灶,神经症状和体征平稳。CR+PR+SD=局部控制率。

1.3.2 生存期分析 中远期疗效主要评价内容为中位生存期、治疗后1年的生存率。生存期从脑转移瘤放疗结束开始计算,直至调查截止日期。

1.3.3 放疗毒副反应评价 依据美国国立癌症研究所制定的统一药物毒性反应标准(NCI-CTC)^[4]评价不良反应,并根据NCI-CTC 4.0的分级标准进行分级评价。

1.4 统计学分析

数据分析软件为SPSS 20.0, 多组间比较采用方差分析, 组间比较, 计量资料采用SNK法, 计数资料用百分率表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示有显著性差异。

2 结果

2.1 3组近期疗效比较

治疗1个月后, 3组近期局部控制总有效率无显著差异($P > 0.05$, 表1)。

表1 3组近期疗效比较[例数(%)]

Tab.1 Comparison of short-term efficacy among the three groups [(case(%))]

组别	n	CR	PR	SD	PD	局部控制
A组	25	0(0.00)	10(40.00)	13(52.00)	2(8.00)	23(92.00)
B组	25	2(8.00)	16(64.00)	4(16.00)	3(12.00)	22(88.00)
C组	25	1(4.00)	16(64.00)	7(28.00)	1(4.00)	24(96.00)

2.2 3组中位生存期比较

A、B、C组中位生存期分别为(8.0±0.2)、(8.2±0.4)、(9.5±0.6)个月, C组中位生存期明显高于A、B组($t=11.859, 9.014, P < 0.05$)。

2.3 3组随访1年的生存率比较

随访1年, C组的生存率高于A组, 差异有统计学意义($\chi^2=3.915, P < 0.05$), 但B组与A组, B组与C组相比无显著差异($P > 0.05$), 见表2。

表2 随访1年的生存率比较[例数(%)]

Tab.2 Comparison of 1-year survival rate among the three groups [(case(%))]

组别	n	CR	PR	SD	PD	死亡	生存
A组	25	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	10(40.00)	15(60.00)	10(40.00)
B组	25	2(8.00)	0(0.00)	1(4.00)	10(40.00)	12(48.00)	13(52.00)
C组	25	5(0.00)	0(0.00)	5(0.00)	7(0.00)	8(0.00)	17(60.00)

2.4 毒副反应

3组研究对象顺利接受治疗, 治疗后检查无严重毒副反应出现, 其急性不良反应主要为白细胞减少、血小板减少、贫血、恶心、呕吐、癫痫发作、眩晕、认知障碍、记忆损伤, 3组毒副反应发生率无统计学差异($P > 0.05$)。给予其对症处理后, 症状明显改善。

3 讨论

传统的脑转移瘤治疗方法为立体定向放疗、全脑放疗、化疗、全脑放疗与立体定向放疗联合等, 均具有一定疗效^[5-6]。全脑放疗为基本的肺癌脑转移瘤治疗方法, 但容易因脑干、视交叉、视神经、晶体等器官耐受剂量限制, 局部控制效果不佳, 而且患者预后差。同步推量调强放疗则针对性解决全脑放疗所存在的问题, 进行非均匀剂量照射, 可在保证不增加治疗时间的情况下提高单次照射的剂量, 而且应用相对安全^[7-9]。调强放疗具有实现同步推量全脑放疗效果, 同时还可提高脑转移瘤的作用剂量, 而且还可降低摆位误差, 保证放疗效果, 同时还可减少治疗时

间, 遵循“减时增量”的原则, 降低正常组织所接受的照射剂量, 有效保护肿瘤周边的正常组织^[10]。

放射治疗的关键在照射剂量与分割方案的选择, 这对于是否能有效杀灭肿瘤、维持正常组织的平衡具有重要意义^[11]。本研究中分别给予3组相同的全脑放疗剂量与不同的同步推量, 结果表明3组治疗1个月后的局部控制有效率无差异, 表明3种剂量方案均有显著效果。同时对比中位生存期、随访1年的生存率, C组的中位生存期、生存率均最高, 且显著高于A组。相较于常规分割放疗剂量, 大分割放疗剂量其放射生物优越性显著, 增加单次放疗剂量, 缩短放射治疗时间, 即相应减少肿瘤细胞加速生殖时间, 提高放射线杀灭肿瘤细胞效果, 可大大降低因此造成的致死性损伤^[12]。减时增量同步推量调强放疗, 高剂量分割剂量能更有效杀灭癌细胞, 抑制癌细胞扩散, 可在保证疗效同时, 延长患者的生存期^[13]。

颅脑放疗为姑息疗法, 因此治疗中要重点考虑其安全性。有研究表明其对胃肠功能、血液学的影响比较轻微, 而且普遍发现胃肠毒性、血液学毒性相

对轻微^[14]。本研究结果表明3组研究对象的毒副反应无明显差异,患者耐受性良好,无患者因出现不良反应而暂停治疗。理论上讲,单次分割剂量高,会对脑组织造成的损伤大,本文可能是因研究样本量小,而且对神经功能认知造成的损伤需要较长的观察时间。

综上所述,肺癌脑转移瘤作为疾病的晚期表现,预后效果差,临床治疗中应选择安全且有效的治疗方案,全脑放疗与高分割剂量同步推量调强放疗可延长患者生存率,而且应用安全,有一定临床价值。

【参考文献】

- [1] 孟凡伟,赵玉魁,郑杰,等. 全脑三维适形放疗对脑转移瘤的疗效及预后影响因素分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2018, 43(4): 497-500.
MENG F W, ZHAO Y K, ZHENG J, et al. Effect of whole-brain 3D conformal radiotherapy and analysis of factors influencing prognosis in brain metastases patients[J]. Journal of Bengbu Medical College, 2018, 43(4): 497-500.
- [2] 滕菲,崔桂敏,史鸿云,等. 放疗联合替莫唑胺治疗非小细胞肺癌脑转移瘤的临床观察[J]. 国际肿瘤学杂志, 2017, 44(4): 271-273.
TENG F, CUI G M, SHI H Y, et al. Clinical observation of radiotherapy combined with temozolomide in non-small cell lung cancer with brain metastases[J]. Journal of International Oncology, 2017, 44(4): 271-273.
- [3] 王聪,张国荣. 肺癌脑转移瘤放疗后患者认知功能损害的临床研究[J]. 立体定向和功能神经外科杂志, 2018, 31(3): 146-150.
WANG C, ZHANG G R. Clinical study of cognitive impairment in patients with brain metastases from lung cancer after radiation therapy[J]. Chinese Journal of Stereotactic and Functional Neurosurgery, 2018, 31(3): 146-150.
- [4] 章鸣媛,陈璞,汪城,等. 美国国立癌症研究所SEER数据库概述及应用[J]. 微型电脑应用, 2015, 31(12): 26-28.
ZHANG M H, CHEN Y, WANG C, et al. Overview and application of SEER database, national cancer institute[J]. Microcomputer Applications, 2015, 31(12): 26-28.
- [5] VARRONE A, VARNAS K, JUCAITE A, et al. A PET study in healthy subjects of brain exposure of ¹¹C-labelled osimertinib: a drug intended for treatment of brain metastases in non-small cell lung cancer[J]. J Cereb Blood Flow Metabol, 2020, 40(4): 799-807.
- [6] 康勋,李珊,谢铮铮,等. 恶性脑胶质瘤同步放化疗中替莫唑胺化疗的不良反应及对策[J]. 首都医科大学学报, 2012, 33(5): 589-593.
KANG X, LI S, XIE Z Z, et al. Temozolomide adverse events and coping strategies in malignant glioma patients with concurrent chemoradiotherapy[J]. Journal of Capital Medical University, 2012, 33(5): 589-593.
- [7] YOSHITSUGU H, TETSUYA M, YULINORI S, et al. Successful salvage surgery following multimodal therapy in a patient who harboured ALK: rearranged advanced lung adenocarcinoma with multiple organ metastases[J]. Respir Case Rep, 2019, 7(7): e00451.
- [8] 葛琴,钱霞,吴建亭,等. 不同剂量分割模式放疗对局部晚期NSCLC患者血清EGFR、TGF- α 的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(2): 229-232.
GE Q, QIAN X, WU J T, et al. Effect of different dose fractionated radiotherapy on serum EGFR and TGF- α in patients with locally advanced non-small cell lung cancer[J]. Journal of Modern Oncology, 2019, 27(2): 229-232.
- [9] HONG S W, QIU X O, DELAN L, et al. Genes associated with increased brain metastasis risk in non-small cell lung cancer: Comprehensive genomic profiling of 61 resected brain metastases versus primary non-small cell lung cancer[J]. Cancer, 2019, 125(20): 3535-3544.
- [10] 李宁,张红蕊,高岭,等. 全脑放疗联合同步推量适形放疗治疗老年非小细胞肺癌单纯脑转移患者的效果观察[J]. 癌症进展, 2018, 16(5): 616-618.
LI N, ZHANG H R, GAO L, et al. Efficacy of whole-brain radiotherapy combined with simultaneous integrated boost conformal radiotherapy in the treatment for simple brain metastases in elderly patients with non-small cell lung cancer[J]. Oncology Progress, 2018, 16(5): 616-618.
- [11] 何君,张成大,贾霖,等. 全脑放疗同步瘤床推量治疗肺癌脑转移瘤临床疗效及预后分析[J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45(8): 587-592.
HE J, ZHANG C D, JIA L, et al. Whole brain radiotherapy combined with simultaneous integrated boost for brain metastases of lung cancer: its clinical effect and prognosis[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2018, 45(8): 587-592.
- [12] 刘炜,黄正辉. 非小细胞肺癌脑部转移瘤适形与调强放疗的剂量研究[J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(1): 295-300.
LIU W, HUANG Z H. A dosimetric study of CRT and IMRT for brain metastatic tumors from non-small cell lung cancer[J]. Genomics and Applied Biology, 2019, 38(1): 295-300.
- [13] 李勇,刘风华,梁康宁,等. SRT与SRS治疗肺腺癌脑转移瘤对比分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2020, 29(2): 88-92.
LI Y, LIU F H, LIANG K N, et al. A comparative analysis of SRT and SRS in the treatment of brain metastases from lung adenocarcinoma[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2020, 29(2): 88-92.
- [14] 由语迪,王宏伟,张国荣,等. 伽玛刀剂量分割治疗肺癌脑转移瘤的疗效及预后分析[J]. 中华神经医学杂志, 2018, 17(9): 934-939.
YOU Y D, WANG H W, ZHANG G R, et al. Fractionated stereotactic radiosurgery in treatment of brain metastases of lung cancer: a therapeutic effect and prognosis study[J]. Chinese Journal of Neuro-medicine, 2018, 17(9): 934-939.

(编辑:黄开颜)