

· 临床经验 ·

伽玛刀联合化疗治疗小细胞肺癌回顾性分析

丁涤非¹, 王 莉², 陆笼辉¹, 胡 凯¹, 张 华¹, 丁庆社¹

[摘要] 目的 回顾性分析伽玛刀联合化疗治疗小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)的临床疗效,探讨伽玛刀在联合化疗治疗 SCLC 中的作用。方法 选取 21 例应用伽玛刀联合化疗治疗的小细胞肺癌进行相关资料及疗效分析。结果 全组患者完全缓解(CR)6 例,部分缓解(PR)11 例,无变化(SD)3 例,进展(PD)1 例,总有效率为 81.0%;1 年总生存率为 75.2%,2 年总生存率为 33.7%。结论 伽玛刀联合化疗治疗小细胞肺癌近期疗效尚可,不良反应低,但对总生存率影响不大,远期疗效有待进一步观察。

[关键词] 小细胞肺癌;伽玛刀放射治疗;化疗

[中图分类号] R734.2 **[文献标志码]** B doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2014.02.025

肺癌的特殊类型之一小细胞肺癌(SCLC)属于未分化癌,恶性程度高,分为局限期和广泛期,被认为是一种全身性疾病^[1],其肿瘤细胞倍增时间短、进展迅速、易复发,发现早期往往已发生转移,患者生存期短、预后差。SCLC 对放化疗敏感,目前治疗模式以全身化疗联合放疗为主^[2],放疗在综合治疗模式中占有非常重要的地位。我科采用伽玛刀联合化疗治疗 SCLC,现将疗效分析如下。

1 对象与方法

1.1 对象 选取我科从 2011 年 8 月-2013 年 8 月收治的 21 例小细胞肺癌,均得到病理组织学或细胞学证实,KPS 评分 > 70,其中男 15 例,女 6 例,年龄在 35~81 岁,中位年龄 55 岁;局限期 14 例,广泛期 7 例。采用放疗序贯化疗。介入化疗通过 Seldinger 技术经一侧股动脉穿刺插管灌注化疗药物。介入治疗后 2~3 周开始行伽玛刀治疗,伽玛刀治疗结束后 2 周,继续介入治疗。伽玛刀治疗单次周边剂量 3.0~4.5 Gy,肿瘤边缘总剂量 40~50 Gy,每日 1 次,1 周 5 次,治疗时间约 2 周左右。

1.2 体模制作方法 患者仰卧位,双手上举交叉至头顶,胸部置于定位床 Z 线区内,取胸部体表骨性标志 6 个,抽体部真空袋至负压状态制作个体化体垫。Z 轴头足方向,X 轴左右方向,Y 轴前后方向,记录 X、Y、Z 轴数据。

1.3 图像采集 患者仰卧在负压体模上重复摆位,各方向误差 < 5 mm,双源螺旋 CT 采集增强图

像,扫描范围环状软骨至肾上极,层厚 5 mm。

1.4 伽玛刀治疗设计制定 取 CT 定位图像输入 TPS,重建图像,由医生勾画大体肿瘤体积(gross tumor volume, GTV),物理师勾画敏感器官和重要器官。GTV 外放 10~15 mm 为临床靶体积(CTV),CTV 外放 10~15 mm 为计划靶体积(PTV)。以 50% 剂量曲线包括 90% 肿瘤体积的剂量体积直方图(dose-volume histogram, DVH)进行评估。

1.5 疗效评价 按 WTO 实体瘤近期评价标准:完全缓解(CR),可测量肿块消失,持续 4 周以上;部分缓解(PR),肿块两最大垂直径乘积或单径可测量肿块各最大径总和减少 50% 以上,且持续 4 周以上;无变化(SD)介于 PR 和 PD 之间;进展(PD)肿块两最大垂直径乘积缩小 > 25% 或新病灶出现。治疗有效率(RR) = (CR + PR) / 总例数。

2 结果

生存时间从联合治疗之日起计算。联合治疗结束后 3 个月,根据影像学检查评价。CR 为 6 例,PR 为 11 例,SD 为 3 例,PD 为 1 例。总有效率为 81.0%。1 年总生存率为 75.2%,2 年总生存率为 33.7%。10 例发生远处转移,2 例局部复发。急性放射性肺损伤 1 例,晚期放射性肺损伤出现 4 例,放射性食道损伤出现 5 例,均出现不同程度白细胞下降。21 例中死亡 12 例。

3 讨论

SCLC 的生物学特性较独特,单一的放疗或化疗各有优势,但都无法取得较好疗效^[3]。化疗注重整体治疗,可以有效地控制肿瘤细胞,尤其是杀灭乏氧肿瘤细胞及远处的肿瘤细胞,使肿瘤缩小,对提高

缓解率、局部复发率和生存率有一定影响,但化疗过程中易发生耐药、贫血、血小板减少等,肿瘤复发率很高。以往文献报道单纯化疗缓解率及局部复发率分别近 50%^[4]。放疗注重的是局部治疗,可以最大限度杀死肿瘤细胞,特别是化疗后局部残存的肿瘤细胞和产生耐药的肿瘤细胞,有助于提高局部的控制率,减少远处转移的发生,使患者的远期获益。但放射治疗易发生放射性损伤。单一的化疗和放疗往往都因肿瘤复发和远处转移而失败。放化疗配合治疗虽然能明显改善 SCLC 的疗效,但复发率依然高达 30% 以上^[5]。陈东福等^[6]对 1260 例应用化放疗联合治疗的 SCLC 进行分析,发现复发率近 60%。

伽玛刀与传统的普通放疗和适形放疗相比具有明显的剂量优势,其高剂量分布集中、边缘剂量变化梯度大,可与普通放疗一样作用于局部病灶。伽玛刀利用 42 颗钴源多束聚焦于靶区内叠加,高剂量形成同心圆等剂量分布,半影区范围小,聚焦靶区内剂量比三维适形靶区最低平均剂量高出 17%,能达到常规放疗不可能达到预期计划的高剂量。伽玛刀的立体定向放射治疗 (stereotatic radiotherapy, SRT) 模式可精确控制靶区有效剂量,在短时间内分次给予局部高剂量,减少正常组织的照射剂量,避免放射性损伤等并发症的发生,有效保护食管、脊髓等敏感器官;同时分次的时间间隔有利于乏氧细胞的再氧合和敏感细胞的再分布,提高对癌细胞杀伤率。现代放疗技术认为总剂量达 70 Gy 是安全的,40 Gy 以下无法控制肿瘤。胡晓等^[7]研究认为:总剂量 45 G,每次 1.5 G,每日 2 次或者总剂量 60 ~ 70 G,每日 1.8 ~ 2.0 G。每日 1 次是目前最常用治疗模式,超过 60 Gy 以上建议采用超分割方式^[8]。Turrisi 等^[9]研究显示超分割方式较常规放疗相比复发率低,能显著提高生存率。

伽玛刀属于精确放疗,与传统的普通放疗相比对精确性要求高,精度是伽玛刀治疗的关键^[10]。伽玛刀 SRT 治疗模式中照射剂量与局部控制成正相关,大体肿瘤体积 (gross tumor volume, GTV) 的勾画范围及外扩范围直接影响剂量的分布,GTV 勾画范围边缘 1 mm 的变化将会导致周边最小剂量 10% 量级的浮动^[11],因此 GTV 勾画范围和外扩范围的准确性直接影响对肿瘤的控制和并发症的发生。GTV 勾画及外扩范围不足,将导致有效剂量难以覆盖肿瘤范围,失去对肿瘤的控制;而且 GTV 外扩时,必需考虑到肿瘤与食管、脊髓等敏感器官的关系。SRT 治疗过程涉及重复摆位,有效控制摆位和呼吸运动产生的误差在伽玛刀治疗过程中非常重要。设计伽

玛刀治疗计划时,GTV 外放范围在兼顾敏感器官的同时,亦应考虑重复摆位、器官移动等误差的产生。本组患者的复发病例与放射性食道损伤、放射性肺损伤等,推测与 GTV 勾画及外扩有关,可能发生肿瘤的漏照射和正常组织的过多照射的情况,正常组织未得到充分的保护

伽玛刀 SRT 模式与化疗配合方式大致分为同时、序贯和交替等等,各种方式均有优势和不足。Sharouni 等^[12]对 240 例 SCLC 回顾性研究发现不同组合的治疗模式差异均有统计学意义。卢红阳等^[13]报道 2012 年美国临床肿瘤学会年会小细胞肺癌研究进展,认为同步放化疗是标准治疗模式。Takada 等^[14]研究显示 EP 化疗同步放疗效果优于其他放化疗组,但毒副作用大,放射性肺和食管损伤等并发症易发生。临床治疗中常因患者 KPS 评分差,难以耐受而无法接受放化同步模式。化放疗序贯模式中放疗的介入时间确定有待争议,过早介入影响化疗判断,且放化疗毒副反应重,过晚介入间隔期长肿瘤细胞容易增值,大多数证据支持越早越好^[15]。Goto 等^[16]认为放疗参与的合适时间在化疗 6 周内,超过这个时间肿瘤细胞将再增殖。

伽玛刀有传统普通放疗不具备的优势,SRT 模式配合化疗在治疗 SCLC 中近期效果比较明显,肿瘤得到明显的控制,而放射性损伤低,治疗增益比高,优于普通放疗的治疗效果,但是本组患者的远期效果依然不理想,复发率高、且生存期短。肿瘤的治疗是综合治疗的过程,在放化疗模式中,放疗方案、时间间隔及介入化疗的时间点如何确定目前仍不确定,如何应用伽玛刀 SRT 模式的剂量优势,如何根据个体化应用 SRT 模式的时间剂量分割提高对肿瘤的控制率,制定个体化治疗方案尚有待于今后进一步提高。

【参考文献】

- [1] 殷蔚伯,谷钺之. 肿瘤放射治疗学[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2003:642.
- [2] Nation Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology;small cell lung cancer v. 2. 2009[EB/OL]. 2009-07-29.
- [3] 潘雪峰,张凤祥. 局限期小细胞肺癌治疗进展[J]. 新乡医学院学报,2009,26(1):95.
- [4] 钟润波,韩宝惠,苗茜,等. IEP 化疗后予 EP 维持广泛期小细胞肺癌的临床研究[J]. 中国癌症杂志,2009,10(19):774-778.
- [5] Erridge SC, Murray N. Thoracic radiotherapy for limited-stage small cell lung cancer: issues of timing, volumes, doses, and fractionation [J]. Seminars In Onco,2003,30:26-37.

[6] 陈东福,张湘茹,殷蔚伯,等. 1260 例肺小细胞未分化癌综合治疗结果分析[J]. 中华肿瘤杂志,2002,24(6):602-604.

[7] 胡晓,陈明. 局限性小细胞肺癌的放射治疗[J]. 肿瘤学杂志,2009,15(6):489-494.

[8] 蓝柳,杨春旭. 局限性小细胞肺癌的胸部放射治疗进展[J]. 癌症进展,2010,8(3):230-233.

[9] Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide[J]. N Engl J Med, 1999, 3(40):265-271.

[10] 苏景伟,祝淑钗,刘志坤,等. 局限性小细胞肺癌的综合治疗[J]. 中国肿瘤临床,2012,39(1):26.

[11] 胡逸民,苗延君,戴建荣,等. X(γ)线立体定向(X(γ)刀)治疗的物理原理和生物基础[J]. 中华放射肿瘤学杂志,1996,5(2):91-96.

[12] El Sharouni SY, Kal HB, Barten-Van Rijbroek A, et al. Concurrent versus sequential chemotherapy and radiotherapy in limited disease small cell lung cancer a retrospective study[J]. Anticancer Res,

2009,29(12):5219-5224.

[13] 卢红阳,蔡菊芬,毛伟敏,等. 2012 年美国临床肿瘤学会年会小细胞肺癌研究进展[J]. 肿瘤学杂志,2012,18(11):823-829.

[14] Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small cell lung cancer: result of the Japan Overview Collaborative Group Study 9104[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(14):3054-3060.

[15] 叶涛,王强,宋百锋,等. 同期放化疗治疗局限性小细胞肺癌的临床观察[J]. 实用癌症杂志,2011,26(1):56-59.

[16] Goto K, Nishiwaki Y, Takada M, et al. Final results of a phase III study of concurrent vs sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited stage small cell lung cancer the Japan clinical oncology group study[J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 1999, 18(3):468a.

(收稿日期:2013-10-17;修回日期:2013-11-12)

(本文编辑:张仲书)

(上接第 149 页)

可能因为肠道共生阴性菌脂质 A 特有的六溴酰基结构对于鲎试剂反应敏感性较其他阴性菌减低,而在非肠道阴性菌造成的内毒素血症往往能够很好地反映菌血症的存在,比如说脑膜炎双球菌^[12-13]。另外很多因素也可能影响到内毒素水平的检测,比如说抗生素的应用,在短时间内大量杀死阴性菌,造成内毒素的迅速入血。

本研究还存在一些局限性:作为一个回顾性临床研究,在临床资料的收集方面存在明显的选择性偏倚;纳入例数较少,而前瞻性、多中心的临床研究更有说服力;动态观察也许更能说明 PCT 的临床应用价值;纳入的主要是腹腔感染脓毒症患者,致病菌主要为革兰阴性菌,这就造成了内毒素在评价方面的局限性;最后,本研究缺少同 C 反应蛋白(CRP)和白介素-6(IL-6)等常用炎症指标的比较。

总之,本研究说明 PCT 在评估腹腔感染脓毒症患者病情及预后中显示出一定的价值,而内毒素评价预后的价值有限。

【参考文献】

[1] Weledji EP, Ngowe MN. The challenge of intra-abdominal sepsis[J]. Int J Surg, 2013, 11(4):290-295.

[2] Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care[J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(Suppl 2):33-40.

[3] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference[J]. Crit

Care Med, 2003, 31(4):1250-1256.

[4] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock:2008[J]. Crit Care Med, 2008, 36(1):296-327.

[5] 陈卫中,潘晓平,宋兴勃,等. ROC 曲线中最佳工作点的选择[J]. 中国卫生统计,2006,23(2):157-158.

[6] Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection[J]. Lancet, 1993, 341(8844):515-518.

[7] 张晓云,汪东剑,陈渠通. 多脏器功能不全综合征患者血浆降钙素原测定的临床意义[J]. 东南国防医药,2010,12(4):319-321.

[8] Kim MH, Lim G, Kang SY, et al. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in patients with acute fever[J]. Yonsei Med J, 2011, 52(2):276-281.

[9] Muller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial[J]. Chest, 2010, 138(1):121-129.

[10] Pieracci FM, Barie PS. Management of severe sepsis of abdominal origin[J]. Scand J Surg, 2007, 96(3):184-196.

[11] Marshall JC, Foster D, Vincent JL, et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study[J]. J Infect Dis, 2004, 190(3):527-534.

[12] Hurley JC. Diagnosis of endotoxemia with gram-negative bacteremia is bacterial species dependent: a meta-analysis of clinical studies[J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(12):3826-3831.

[13] Hurley JC. Concordance of endotoxemia with gram-negative bacteremia. A meta-analysis using receiver operating characteristic curves[J]. Arch Pathol Lab Med, 2000, 124(8):1157-1164.

(收稿日期:2013-11-16;修回日期:2013-12-26)

(本文编辑:潘雪飞; 英文编辑:王建东)