

## 胸部肿瘤放疗后行立体定向放疗的疗效及毒性

温宁笑,余晓龙,王妍,吴晓玲,袁红梅<sup>△</sup>

(武警江西总队医院肿瘤科,南昌 330030)

**[摘要]** **目的** 探讨胸部肿瘤既往放疗后应用立体定向放射治疗(SRT)再次治疗的疗效及安全性。**方法** 选择2012年7月至2014年11月该院收治的38例既往胸部曾接受常规放射治疗后再接受SRT的患者,治疗靶区包括肺部局部原发灶、复发灶、肺转移瘤。**结果** 既往放疗的中位剂量是48 Gy(30~56 Gy),再接受SRT的中位生物学等效剂量( $\alpha/\beta=10.0$ ,BED<sub>10</sub>)是62 Gy(39~72 Gy)。中位随访时间12.30月;1、2年局部无进展生存率(LPFS)分别76.32%和63.16%;中位无复发时间(RFS)和总生存时间(OS)为13.20、21.00个月。2、3级肺毒性分别为15.79%、7.89%。其他2~4级不良反应包括胸痛15.79%、乏力18.42%、皮肤损害2.63%,无5级毒性损害。**结论** SRT能安全、有效地应用于既往接受胸部放疗的患者。

**[关键词]** 胸部肿瘤;放射外科手术;治疗结果;毒性作用

**[中图分类号]** R730.55

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2017)09-1196-03

## Efficacy and toxicity of stereotactic radiotherapy after thoracic tumor radiotherapy

Wen Ningxiao, Yu Xiaolong, Wang Yan, Wu Xiaoling, Yuan Hongmei<sup>△</sup>

(Department of Oncology, Hospital of Armed Police Force Jiangxi Corps, Nanchang, Jiangxi 330030, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the efficacy and safety of using stereotactic radiotherapy (SRT) technique for conducting re-therapy after thoracic tumor radiotherapy. **Methods** Thirty-eight patients with SRT after receiving thoracic conventional radiotherapy (RT) in our hospital from July 2012 to November 2014 were selected. The treatment target area included the lung local primary lesion, recurrent lesions and lung metastasis tumor. **Results** Median dose of previous RT was 48 Gy (30–56 Gy). Median biologically equivalent effective dose ( $\alpha/\beta=10.0$ , BED<sub>10</sub>) of receiving SRT was 62 Gy (39–72 Gy). Median follow up time was 12.30 months; 1-, 2-year local progression-free survival (LPFS) was 76.32% and 63.16% respectively. Median recurrence-free (RFS) and overall survival (OS) were 13.20 months and 21.00 months respectively. Grade 2 and 3 pulmonary toxicity was 15.79% and 7.89% respectively. Other grade 2–4 toxicities adverse reactions included chest pain (15.79%), fatigue (18.42%) and skin lesion (2.63%). No grade 5 toxic injury occurred. **Conclusion** SRT can be safely and effectively used in the patients previously receiving thoracic RT.

**[Key words]** thoracic neoplasms; radiosurgery; treatment outcome; toxic actions

胸部肿瘤放射治疗后,胸部出现复发和转移时行再放射治疗,在临床上不作为常规治疗方案,主要考虑再放疗给肺组织带来的再次损害。我国肺癌在恶性肿瘤发病率中居于首位,61%肺癌患者接受放疗。虽然大部分肺癌患者复发是全身性的,但是给予肿瘤的局部控制治疗后,患者仍可以从中获益。Ⅲ期的非小细胞肺癌(NSCLC)患者接受了放化疗后,存在25%局部治疗失败风险。此外,肺部肿瘤通常由其他肿瘤转移而来,给予肺部局部治疗可以减轻临床症状。既往接受常规放疗后肺癌局部复发再行胸部放射治疗,可使患者局部控制及生存时间延长<sup>[1-2]</sup>。体部立体定向放射治疗(SRT)是有效的重复治疗方式,由于靶区高剂量照射,周围正常组织剂量低。SRT是肿瘤治疗高精度放射技术,在早期NSCLC、胰腺癌、肝肿瘤、前列腺癌等治疗的临床结果都表现出了优异的局部控制和良好的生存结果<sup>[3]</sup>。而SRT呈现出高度的有效性及对肺的低损害,特别是早期肺癌<sup>[4-5]</sup>,包括肺转移瘤<sup>[6]</sup>。本研究对38例曾经接受常规放射治疗后,因复发或转移再行SRT的患者,综合多因素重点分析临床结果和毒性。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院2012年7月至2014年11月因胸

部肿瘤常规放疗,后因胸部复发或转移再行SRT治疗的患者38例,其中男20例,女18例;年龄41~86岁,中位72岁;KPS评分60~90分,平均80分;23例(60.53%)既往合并肺部其他并发症。28例(73.68%)有吸烟史,慢性肺阻塞性疾病(COPD)22例(57.89%);接受SRT中19例为原发性肺癌(I~Ⅱ期16例,Ⅲ期2例,Ⅳ期1例),其中16例为复发性肺癌(13例局部复发,3例远处转移),3例为其他部位转移。38例入组患者中,NSCLC 28例,小细胞肺癌6例,食管癌2例,间皮瘤1例,乳腺癌1例。NSCLC接受手术治疗3例、姑息治疗6例。中位治疗间隔时间38个月(1.80~160.00个月),应用普通放疗2D技术10例,三维适形13例,调强放疗15例;前期放疗剂量为30~56 Gy,中位48 Gy;有胸部手术史者19例(50.00%),有化疗史者21例(55.26%)。

## 1.2 方法

1.2.1 治疗方法 患者取仰卧位在立体定位架上,真空负压袋固定。行层厚为5 mm的CT增强扫描数据输入治疗计划系统。根据影像勾画大体肿瘤体积(GTV)确定靶区范围,临床靶区(CTV)外扩2~3 mm,计划靶区(PTV)外扩3 mm。SRT治疗计划通过实时治疗计划系统制订治疗计划,需按剂量

表 1 38 例患者治疗后 LPFS、RFS、OS 相关因素的单变量分析

因素	LPFS		RFS		OS	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
重叠原放疗区域						
是	1.00		1.00		1.00	
否	0.12(0.02,0.85)	0.03	0.50(0.18,1.36)	0.17	0.67(0.25,1.69)	0.41
原放疗至 SRT 的时间						
≤36 个月	1.00		1.00		1.00	
>36 个月	0.23(0.05,0.90)	0.05	0.36(0.13,0.98)	0.04	0.68(0.27,1.62)	0.35
PTV 范围						
>75cc	1.00		1.00		1.00	
16-75cc	0.10(0.02,0.81)	0.04	0.32(0.12,0.98)	0.04	0.29(0.12,0.68)	0.01
KPS						
<80	1.00		1.00		1.00	
≥80	0.18(0.04,0.87)	0.04	0.45(0.13,1.98)	0.30	0.13(0.04,0.39)	0.00

体积直方图(dose-volume histograms, DVH)和等剂量曲线综合评估。以 50%~70% 剂量曲线包绕 95% PTV, 限制正常组织剂量; 脊髓最大剂量点小于或等于 30 Gy, 食管最大剂量点小于 50 Gy, 全肺 V20<25%, 心脏平均受量小于或等于 35 Gy。SRT 方案采用 3.50~6.00 Gy/次, 每天 1 次, 每周 5 次, 共 8~13 次, 总剂量 36~56 Gy, 中位生物学等效剂量( $\alpha/\beta=10.0, BED_{10}$ )是 62 Gy(39~72 Gy)。22 例(57.89%)患者的重叠高剂量线定为 50% 包绕前期放疗区域, 前期放疗重叠再 SRT 的区域少于未重叠的区域, SRT 的平均 PTV 体积是 67 cc(17~473 cc), 21 例重叠照射区域平均 PTV 是 117 cc(20~473 cc), 17 例未重叠的 45 cc(17~197 cc)。

**1.2.2 评价方法** 记录 38 例患者的资料, 回顾疾病特征、既往常规放疗的剂量范围、SRT 的剂量范围、结束治疗时间到局部复发的时间、生存时间及毒性。患者临床评估时间在接收 SRT 治疗后 1 个月或每 3 个月行胸部 CT 检查。主要终点是局部无疾病进展时间(LPFS)和毒性。LPFS 是指 SRT 后至局部疾病进展时间, 无进展是最后一次随访时间; 局部进展是指 SRT 区域内再次增大。肺毒性包括呼吸困难、缺氧、咳嗽及肺炎, 依据 CTCAE v4.0 分级。肺毒性相关因素分析, 6 个月之内出现肺毒性情况为二层终点。所有入组病例中 6 例未出现毒性, 未到 6 个月就排除了。次要终点包括无复发时间(RFS)及总生存期(OS)。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS17.0 统计软件, 采用 Kaplan-Meier 法根据 LPFS、RFS、OS 结果, COX 分析模式计算每个终点相关因素。在此研究范围除终点还包括的临床特点和大概区间(如 RT 和 SRT 的时间, KPS, PTV 范围)。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 局部控制及生存时间** 平均随访时间 12.30 个月(1.60~32.00 个月), 获得 1 年 LPFS 为 76.32%(29/38), 2 年为 63.16%(24/38), 获得中位 RFS、OS 分别为 13.50、21.00 个月。应用单变量分析前期未重叠放疗区域风险比( $HR=0.12, P=0.03$ )。二者时间前期放疗与 SRT 间隔时间平均为

于 36 个月( $HR=0.23, P=0.05$ ),  $PTV<75\text{ cc}$  ( $HR=0.10, P=0.04$ ),  $KPS\geq 80$  分( $HR=0.18, P=0.04$ )则得到更长的 LPFS(表 1)。 $PTV<75\text{ cc}$  患者的 RFS、OS 延长( $HR=0.32, 0.29, P=0.04, 0.01$ ),  $KPS\geq 80$  分( $HR=0.13, P=0.00$ )患者 OS 延长。

**2.2 不良反应** 9 例患者(23.68%)出现肺毒性(包括呼吸困难、缺氧、咳嗽、肺炎)其中 2 级 6 例(15.79%), 3 级 3 例(7.89%); 发病的中位时间为 3 个月(1~6 个月)。无明确标准来评价剂量范围和重叠放疗区域体积对肺毒性的影响, 只有 2 级以下、大于等于 2 级以上的区别。其中 17 例未重叠原放疗区域再行 SRT 有 8 例, 2 级 6 例, 治疗有效 2 例, 其余 4 例中有 2 例 COPD 未能控制, 1 例患者由于疾病进展出现咯血, 1 例在 SRT 后迅速出现恶性胸腔积液, 给予氧疗等对症治疗 6 个月好转。21 例重叠接受放疗再行 SRT 患者 1 例出现 2 级呼吸困难, 无 3 级以上的肺部毒性, SRT 对前期重叠接受放疗的区域无明显的肺毒性。所有患者出现其他 2 级以上毒性中有 6 例(15.79%)胸痛, 2 级 4 例, 3 级 2 例; 乏力 7 例(18.42%), 2 级 6 例, 3 级 1 例; 皮肤毒性 1 例(2.63%), 为 2 级; 未出现 2 级以上的臂丛神经损害、食管毒性。未出现其他 4~5 级毒性事件。

**3 讨 论**

肺部存在原发肿瘤或转移灶时, 局部治疗方式有限, 传统放疗是重要的手段, 既往放疗后也可以从再次放疗中获益<sup>[7]</sup>。SRT 是非常有益及有效的治疗手段, 研究显示早期肺癌及肺转移瘤接受适形 SRT 的 2 年局部控制率分别约 92%、75%, 2 年总生存率 76%、53%<sup>[8]</sup>。即使分期为 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> 的 NSCLC, 应用 SRT 的 2 年局部控制率也能达到 91%、68%, 2 年总生存率分别为 57%、69%<sup>[9]</sup>。有研究显示, 肺癌既往放疗后胸部复发或转移, 再行 SRT 后患者可获益<sup>[10]</sup>。胸部肿瘤接受传统放疗后再接受 SRT 的局部控制率约 65%~95%, 再放疗也未发生严重不良反应<sup>[11]</sup>。本研究对 38 例前期接受过传统的胸部放疗后再行不同区域方案的 SRT, 由于再次放疗会增加毒性, 导致放疗剂量受限, 结果显示在可耐受的剂



量范围内,提高了局部控制率。本研究的 2 年局部控制率 63.16%,低于 Kelly 等<sup>[12]</sup>研究结果的 92%,可能由于放疗在 SRT 高剂量区与前期放疗选择较低的 BED<sub>10</sub>作为重叠治疗。本研究在曾放疗区域再行 SRT 后 1、2 年的局部控制率分别为 76.32%、63.16%。有研究报道,胸部采取传统放疗再适形放疗结果 1、2 年局部控制率分别为 51%、42%<sup>[13]</sup>,Telly 等<sup>[12]</sup>报道 1 年局部控制率为 65.5%。本研究的总生存时间 21.00 个月,与文献<sup>[13-14]</sup>报道平均时间为 21~26 个月相近。

虽然本研究结果中重叠靶区放疗积极结果大多数不清楚,但选择 SRT 方式有益临床。除生物效益外,其他因素也可以提高复发或转移瘤的 LPFS;应用单变量分析了解,组织类型(复发、转移)、未重叠放疗区的、长的间隔治疗治疗时间(RT 与 SRT)及更小的 PTV 体积与 RFS 相关。来源于不同的组织类型、PTV 体积、KPS 与 OS 相关,其中部分因素之间具有相关性,也可能某个因素比其他更重要的,需要更大的入组人数决定其各因素间的相关性。SRT 再放疗可以延长 LDFS、RFS、OS,但是确切剂量需要进一步更大的样本量进行研究。

与 Trakul 等<sup>[14]</sup>的报道相似,出现 3 级以上的肺部毒性非常少(5%)。有文献报道,发生肺炎相关的 3 级以上毒性反应分别为 28%、20.8%<sup>[12-15]</sup>,二者不同是由于剂量应用不同,在两个研究中,其中 72%~100%的患者接受 50 Gy 的 4 个靶区(BED<sub>10</sub>≥100 Gy)的治疗,在本研究中 22 例(57.89%)患者接受边缘处方剂量低于 48 Gy,应用了不同处方剂量治疗,目的是控制毒性。此外,本研究的中位治疗间隔时间 38 个月长于其他研究(21~22 个月),可能主要原因的某个部分观察不同。Liu 等<sup>[15]</sup>确定了肺炎相关的风险因素值,包括 ECOG 评分、FEV1、V20 的计划,有无重叠放疗。本研究中虽然计算了临床数据及剂量参数,但是不能确定可能导致毒性出现的因素,可能与整个低的毒性相关,美国 MD 安德森肿瘤中心报道建议对于高风险毒性的患者采用低的治疗剂量,进一步需要更多的研究来确定不同的靶区方案的风险利益比。

#### 参考文献

- [1] Jeremic B, Videtic GM. Chest reirradiation with external beam radiotherapy for locally recurrent non-small-cell lung cancer: a review[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80(4):969-977.
- [2] Kasmann L, Janssen S, Schild SE, et al. Karnofsky performance score and radiation dose predict survival of patients re-irradiated for a locoregional recurrence of small cell lung cancer[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(2): 803-805.
- [3] Sapkaroski D, Osborne C, Knight KA. A review of stereotactic body radiotherapy - is volumetric modulated arc therapy the answer? [J]. *J Med Radiat Sci*, 2015, 62(2): 142-151.
- [4] Mak RH, Hermann G, Lewis JH, et al. Outcomes by tumor histology and KRAS mutation status after lung stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2015, 16(1):24-32.
- [5] Ricardi U, Badellino S, Filippi AR. Stereotactic body radiotherapy for early stage lung cancer: History and updated role[J]. *Lung Cancer*, 2015, 90(3):388-396.
- [6] Modh A, Rimner A, Williams E, et al. Local control and toxicity in a large cohort of central lung tumors treated with stereotactic body radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90(5):1168-1176.
- [7] Kruser TJ, McCabe BP, Mehta MP, et al. Reirradiation for locoregionally recurrent lung cancer: outcomes in small cell and non-small cell lung carcinoma[J]. *Am J Clin Oncol*, 2014, 37(1):70-76.
- [8] Yamashita H, Haga A, Takahashi W, et al. Volumetric modulated arc therapy for lung stereotactic radiation therapy can achieve high local control rates[J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9(11): 243-249.
- [9] Eriguchi T, Takeda A, Sanuki N, et al. Stereotactic body radiotherapy for T3 and T4N0M0 non-small cell lung cancer[J]. *J Radiat Res*, 2016, 57(3):265-272.
- [10] Amini A, Yeh N, Gaspar LE, et al. Stereotactic body radiation therapy (SRT) for lung cancer patients previously treated with conventional radiotherapy: a review[J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9(19):210-215.
- [11] Kilburn JM, Kuremsky JG, Blackstock AW, et al. Thoracic re-irradiation using stereotactic body radiotherapy (SRT) techniques as first or second course of treatment [J]. *Radiation Oncol*, 2014, 110(3):505-510.
- [12] Kelly P, Balter PA, Rebuena N, et al. Stereotactic body radiation therapy for patients with lung cancer previously treated with thoracic radiation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78(5):1387-1393.
- [13] Wu KL, Jiang GL, Qian H, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy for locoregionally recurrent lung carcinoma after external beam irradiation: a prospective phase I - II clinical trial[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 57(5):1345-1350.
- [14] Trakul N, Harris JP, Le QT, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for reirradiation of locally recurrent lung tumors[J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(9):1462-1465.
- [15] Liu H, Zhang X, Vinogradskiy YY, et al. Predicting radiation pneumonitis after stereotactic ablative radiation therapy in patients previously treated with conventional thoracic radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(4):1017-1023.

(收稿日期:2016-09-07 修回日期:2016-11-25)