

- [24] Charpentier KP. Irreversible electroporation for the ablation of liver tumors: are we there yet? [J]. Arch Surg, 2012,147(11):1053-1061.
- [25] Cannon R, Ellis S, Hayes D, et al. Safety and early efficacy of irreversible electroporation for hepatic tumors in proximity to vital structures[J]. J Surg Oncol, 2013, 107

(5):544-549.

- [26] 黄凯文. 履险如夷之纳米刀肝癌消融[J/CD]. 肝癌电子杂志, 2015, 2(2):36-41.

(收稿日期:2017-03-18 修回日期:2017-06-22)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.31.047

螺旋断层放射治疗在胸部肿瘤的应用

唐正, 邹雪综述, 王颖[△]审校
(重庆市肿瘤研究所放疗科 400030)

[关键词] 螺旋断层放射治疗; 调强放射治疗; 胸部肿瘤

[中图分类号] R730.55

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)31-4450-03

放射治疗(简称放疗)在胸部肿瘤的治疗中发挥重要的作用,对于有明显外侵、侵犯重要器官、淋巴结转移及有严重并发症不能耐受手术的患者,放疗是目前主要的、有效的、安全的手段之一。随着放疗技术的不断改进,目前研究的重点是如何在提高疗效的同时,减少并发症的发生,以期提高患者生存质量。适形调强放疗的出现,改善了胸部肿瘤患者的治疗现状,与传统放疗技术相比,它能在保证靶区得到根治剂量照射的同时降低周围正常组织的受量。

螺旋断层放射治疗(HT)是一种新的适形调强放疗技术。它是将 6 MV 的直线加速器安装在螺旋 CT 滑环机架上,可以环绕机械等中心做 360°连续旋转照射,同时运用“同源双束”技术,利用同一个加速管切换 2.8 MeV/6 MeV 输出的治疗方式。在患者治疗前,经螺旋扫描而产生 MV 级 CT 的三维图像,除了可从三维角度上校正摆位误差,确保治疗的高度精确性,更使得无论常规分割或是大分割放疗均可安全实施。HT 是集调强放疗(IMRT)、影像引导调强适形放疗(IGRT)、剂量引导调强适形放疗(DGRT)于一体的目前最先进的放射治疗设备之一。与常规加速器调强放疗相比,HT 具有以下优势:(1)剂量分布更为复杂,每个周期有 51 个弧形照射野,每个弧形照射野有 64 个可调节子野,每个子野有 100 级可调强度,单位剂量率达到 850 MU/min,可完成普通加速器较难实现的极端复杂的放疗计划;(2)不受肿瘤大小、肿瘤位置、靶区形状复杂程度的限制,照射野范围达到 40 cm×160 cm,可实施多病灶,形状复杂病灶,临近危及器官病灶,全中枢神经系统甚至全骨髓的 IMRT;(3)每次治疗前均进行 MVCT 扫描,可校正摆位误差,确保治疗的高度精确性,其等中心精度可达到 0.1 mm,并可在放疗过程中实现剂量验证,根据需要进行计划修改,从而实现 DGRT;(4)可实现 IGRT、ARTS-DGRT 以及实施颅内 SRS/SBRT 等。

1 物理学优势

HT 采用了由 64 片 0.625 cm 宽的叶片组成的气动二元多叶光栅,每个弧形照射野拥有 64 个 100 级可调子野,能在 51 个射野方向上实现百倍调强^[1],并且通过 360°的连续旋转照射的方式对患者进行治疗。这些独特的结构特点使得 HT 较传统加速器放疗而言,在尽可能降低正常组织受量的前提下实现更好的靶区适形度及剂量均匀性^[2]。

1.1 靶区剂量适形度 靶区剂量分布的适形度采用适形度指数(CI)作为评价标准。 $CI = (VT, ref / VT) \times (VT, ref / Vref)$, VT 为 PTV 体积, Vref 为接受处方剂量的体积, VT, ref 为接受处方剂量的 PTV 体积, CI 越接近 1, 靶区剂量分布的适形度就越好。研究发现,在胸上段食管癌的放疗中,HT 较简化调强放疗(sIMRT)有明显优势(HT: CI = 0.86, sIMRT: CI = 0.77)^[3]。在另一项胸上段食管癌 HT、sIMRT 和 VMAT(容积弧形调强)的剂量学对比研究中,也显示出了 HT 在靶区适形度上的优势(HT: CI = 0.907; sIMRT: CI = 0.814; VMAT: CI = 0.827)^[4]。Haciislamoglu 等^[5]研究分析对比了乳腺癌 5 种常用放疗技术(3D-CRT、for-IMRT、inv-IMRT、HT、VMAT)的剂量学差异,其各自的 CI 分别为 3D-CRT: 0.56; for-IMRT: 0.60; inv-IMRT: 0.74; HT: 0.81; VMAT: 0.74。可以看出 HT 的靶区适形度最好, 3D-CRT 最差。

1.2 靶区剂量均匀性 剂量均匀性同时也是放疗计划评估的重要指标,通常采用均匀性指数(HI)作为评价标准。 $HI = D5 / D95$, HI 越小说明剂量分布越均匀。在 2 项胸上段食管癌的研究中,分别对 HT 与 sIMRT, HT 与 sIMRT、VMAT 进行剂量学比较,结果均证明 HT 的 HI 较小: HT/sIMRT = 1.06/1.09; HT/sIMRT/VMAT = 1.037/1.093/1.091^[3-4]。Martin 等^[6]研究发现对于胸下段食管癌而言,HT 仍然具有明显优势(HT = 0.08, IMRT = 0.19, ARC = 0.17)。孟玲玲等^[7]发现在中央型非小细胞肺癌(NSCLC)治疗中,HT 与 IMRT 的靶区剂量均匀性差异无统计学意义($P > 0.05$),但在周围型 NSCLC 中两者的靶区剂量均匀性差异有统计学意义(HT: IMRT = 1.071 : 1.111, $P < 0.05$)。乳腺癌的剂量学研究中 HT 较传统放疗技术在 HI 的对比中仍有明显优势(HT = 0.06; 3D-CRT = 0.13; for-IMRT = 0.11; inv-IMRT = 0.09; VMAT = 0.18)^[5]。同时也有研究发现,当靶区体积越大,形状越不规则,HT 的剂量均匀性优势就越明显^[8]。

1.3 正常组织保护 在 HT 的胸部肿瘤剂量学研究中可以发现,HT 对于正常组织器官的保护具有明显优势,主要表现在: HT 降低了脊髓 Dmax^[3-4,6-7]、双肺 V20 及 V30^[3,5-7]。HT 计划在心脏、食管、气管受量上也低于传统放疗计划,但差异无统计学意义($P > 0.05$)^[7]。同时 HT 增加了双肺 V5、V10 的体积^[3-7]。脊髓作为典型的串联排列器官,其最大受量的降低,对

患者有着积极意义。心脏、食管、气管受量无统计学差异,可能与剂量分析病例数较少有关。HT 增加了双肺低剂量区的体积,但研究中也发现,发生大于等于 2 级放射性肺炎发生率与 V30~V45 有关,与 V5~V25、双肺平均剂量(MLD)、计划靶区(PTV)无关^[9]。

2 临床疗效

HT 不仅具有物理学优势,并且可以实施高精确定性的治疗,每次治疗前均进行 MV 级 CT 扫描,可校正摆位误差,其等中心精度可达到 0.1 mm,并且可以计算实际剂量分布,从而使患者获得受益。

2.1 局部控制率 He 等^[10]分析了 69 例Ⅲ期非小细胞肺癌(NSCLC)患者,其中 34 例患者使用螺旋断层放射治疗(60Gy/20f),35 例患者使用三维适形放射治疗(60Gy/30f)。研究发现 HT 组患者局部控制率均明显高于 3D-CRT 组:HT 组 1 年和 2 年的无进展生存率为 57.8% 和 26.3%(3D-CRT 组为 32.7% 和 11.4%)。方晶等^[11] 回顾了 40 例Ⅳ期 NSCLC 患者,所有患者均接受 HT 同步化疗,其 1 年和 2 年局部控制率分别为 67.5% 和 42.5%。Nagai 等^[12] 对 72 例早期 NSCLC 患者通过 HT 系统给予立体定向放疗(IMSRT),分别给予 48 Gy/4 f(37 例)和 50~60 Gy/5~8 f(35 例),平均随访 19 个月。2 年的局部控制率为 85%。Caudrelier 等^[13] 对 30 例Ⅲ期乳腺癌患者给予 HT 术后放疗联合化疗,剂量为 50 Gy/25 f,随访时间 58 个月,5 年内未观察到局部复发情况。

肿瘤的局部控制率与放射治疗剂量有密切关系,较高的放射治疗剂量能提高肿瘤的局部控制率。HT 所具有的高精确度及优秀的物理学特性,能够在患者可耐受的情况下尽可能提高肿瘤放疗剂量。Nguyen 等^[14] 对 9 例局部晚期食管癌患者进行了高剂量 HT 治疗(中位 GTV 为 70 Gy),其 1 年局部控制率为 70%。且未发生Ⅲ级及以上的放射性肺炎或心脏并发症。

2.2 生存获益 Hou 等^[15] 回顾了 108 例局部晚期食管癌患者,其中 56 例接受 HT 治疗,52 例接受 IMRT 治疗,研究发现接受 HT 与 IMRT 治疗的患者在总体生存率上差异无统计学意义($P>0.05$),这说明 HT 的疗效是值得肯定的。HT 同样也能给肺癌患者带来生存获益。He 等^[10] 的研究发现,HT 同 3D-CRT 相比,能明显提高患者生存率。69 例Ⅲ期 NSCLC 患者分为 2 组,分别给予 HT 和 3D-CRT 治疗。HT 组 1 年和 2 年的总生存率为 95.0% 和 68.7%(3D-CRT 组为 85.5% 和 47.6%),HT 组中位生存期为 31.6 个月而 3D-CRT 组为 21.4 个月。方晶等^[11] 的回顾性分析也发现,接受 HT 同步放化疗治疗的Ⅳ期 NSCLC 患者 1 年生存率为 50.0%。与多数文献所报道的Ⅳ期肺癌接受单一系统化疗的 1 年生存率 30%~35% 有明显优势^[16]。Nguyen 等^[17] 报道了 9 例接受 HT 治疗的局限期小细胞肺癌患者的治疗结果,其中 8 例接受同步标准化疗,ITV 剂量 60~65 Gy,其 CR、PR 率均达 44.4%,中位生存期和 2 年生存率分别为 15 个月和 28%。这初步证明了 HT 在小细胞肺癌治疗上的潜力。

3 不良反应

Hou 等^[15] 对 108 例接受 HT 和 IMRT 治疗的局部晚期食管癌患者进行回顾性分析,发现 HT 在放疗不良反应的发生率和严重程度上都具有明显优势(小于 3 级的放射性肺炎分别为 HT=1,IMRT=5;大于 3 级的放射性肺炎分别为 HT=0,IMRT=2)。在 He 等^[10] 的研究中也有同样的发现,HT 较 3D-CRT 明显降低了不良反应的发生率:HT 组患者 2 级、3 级放

射性肺炎发生率分别为 32.4% 和 11.8%(3D-CRT 组为 37.1% 和 17.1%);HT 组患者 2 级、3 级放射性食管炎发生率分别为 20.6% 和 0%(3D-CRT 组为 40.0% 和 5.7%)。方晶等^[11] 关于 HT 治疗 NSCLC 的回顾性分析中显示,急性放射性肺炎 1 级和 2 级发生率分别为 5.0% 和 7.5%;放射性食管炎 1 级发生率为 5.0%,且未发生大于 3 级的放射性肺炎、食管炎。Joseph 等^[18] 的一项Ⅲ期临床试验比较了 HT 和 3D-CRT 在早期乳腺癌辅助放疗中的皮肤不良反应,该试验收集了 177 例早期乳腺癌患者,其中 90 例接受 3D-CRT,87 例接受 HT,结果显示接受 HT 的患者急性皮肤不良反应明显降低(皮肤红斑发生率 60% vs. 39%,潮湿脱皮发生率 33% vs. 11%, $P<0.01$)。在乳腺癌的术后放疗中也仅有 4 例患者(13.3%)发生 3 级以上皮肤反应,并且心脏及肺未观察到急性或晚期放射反应^[13]。上述不良反应经对症治疗后均可耐受,无不良反应相关性死亡。

4 特殊靶区

HT 采用 360°连续旋转照射,同时治疗床沿等中心进床,其照射野范围达到 40 cm×160 cm,可实施多病灶,形状复杂病灶,临近危及器官病灶的 IMRT,更能完成传统放疗技术较难完成的极端复杂靶区放疗。

4.1 转移性 NSCLC 转移性 NSCLC 往往以化疗、靶向治疗或最佳支持治疗为主,但是疗效尚不尽如人意。据文献报道转移性 NSCLC 的中位总体生存率仅为 10.0~13.9 个月^[19]。放疗有望提高转移性 NSCLC 患者的预后,但常规放疗由于技术原因往往不能实现。而 HT 在照射范围及正常器官保护方面的独特优势,这使得一次性对双肺多发转移性病灶进行放疗成为了可能。李重等^[20] 分析了 51 例接受 HT 治疗的转移性 NSCLC 患者,肺内病灶数目(含原发)为 1~5 个的 24 例;≥6 个的为 27 例;平均放射剂量为 62 Gy,随访时间为 6~30 个月(平均 20 个月)。中位总体生存率为 19.3 个月,1 年生存率为 64.7%。总结发现,对转移性 NSCLC 进行多靶点放射治疗,能使患者获得生存获益。

4.2 双侧乳腺癌 双侧乳腺癌是非常罕见的,在乳腺癌患者中仅占不到 2%^[21]。其放疗也是非常困难的,而 HT 的出现有望改变这个现状。Kaidar-Person 等^[22] 对 9 例双侧乳腺癌患者进行 HT,均接受双侧乳腺或双侧胸壁及淋巴引流区 40~60 Gy 放疗及 5~20 Gy 的电子线加量。平均随访时间为 10.3 个月。双肺平均 V20 为 29%(25%~35%),平均肺 V5 为 66%(51%~75%),平均心脏受量为 20 Gy。放疗的不良反应为吞咽困难(5/9)、放射性皮炎(9/9)、肺炎(1/6,2 例患者失访、1 例患者随访时间较短)。并发症发生率较高,但仅 1 例患者发生 3 级以上放射性皮炎,无大于 4 级放射性不良反应发生,且上述并发症经对症治疗后患者均可耐受。

4.3 恶性胸膜间皮瘤 胸膜全肺切除术作为一种恶性胸膜间皮瘤的根治性手术,手术创伤较大,早期病死率较高。但姑息性的胸膜剥脱术往往会有肿瘤残留。HT 能够实现 C 型靶区的高度适形照射及良好的心肺等危及器官保护。这使得胸膜剥脱术联合的术后放疗成为了一种可选择的治療方式。Parisi 等^[23] 对 38 例胸膜剥脱术后患者进行 HT,予以大分割治疗 25 Gy/5 f,靶区剂量均达到临床要求($V95>95%$),正常器官保护良好(肺 $V5<5%$ 、 $D_{mean}<4$ Gy),且无严重并发症发生。Minatel 等^[24] 通过 HT 对 20 例胸膜剥脱术后患者予以放疗,PTV 剂量为 50 Gy/25 f,并对于 FDG 吸收增加及高危区同步加量至 60 Gy。中位随访时间为 27 个月(9~45 个月),中位总

体生存率为 33 个月。2、3 年的总体生存率分别为 70% 和 49%。中位无进展生存期为 29 个月,2、3 年的无进展生存期分别为 65% 和 46%。可以看出胸膜剥脱术联合 HT 放疗能使恶性胸膜间皮瘤患者获益,有望成为恶性胸膜间皮瘤患者治疗的首选。

综上所述,HT 与目前广泛应用的常规加速器相比具有更好地剂量分布和靶区适形度,能够更好地保护临近正常组织。HT 在胸部肿瘤的临床疗效也是值得肯定的,不仅如此 HT 更能在患者可耐受的前提下完成大范围、长靶区、多病灶的放疗。有望扩大肿瘤根治性放疗的适应证,从而将物理学优势转化为患者预后的改善及生活质量的提高,这也是 HT 真正的意义所在。虽然 HT 增加了正常组织低剂量照射体积,但就上述研究而言,并没有因此而增加放疗不良反应的发生率及严重程度。总之,HT 是当前较理想的一种治疗胸部肿瘤的放疗技术,能在实现更加精确放射治疗的同时减少并发症的发生,其应用前景值得期待。

参考文献

- [1] Cai J,McLawn R,Altes TA, et al. Helical tomotherapy planning for lung cancer based on ventilation magnetic resonance imaging[J]. *Med Dosim*,2011,36(4):389-396.
- [2] Gutiérrez AN,Stathakis S,Crownover R, et al. Clinical evaluation of an immobilization system for stereotactic body radiotherapy using helical tomotherapy[J]. *Med Dosim*, 2011,36(2):126-129.
- [3] 蔡博宁,冯林春,徐寿平,等. 胸上段食管癌简化调强技术与螺旋断层放疗剂量学的比较研究[J]. *实用癌症杂志*, 2013,28(2):171-174.
- [4] 孙全强. 胸上段食管癌静态调强、容积旋转调强与螺旋断层调强治疗计划剂量学对比[D]. 昆明:昆明医科大学, 2015.
- [5] Hacıslamoglu E,Colak F,Canyılmaz E, et al. Dosimetric comparison of left-sided whole-breast irradiation with 3DCRT, forward-planned IMRT, inverse-planned IMRT, helical tomotherapy, and volumetric arc therapy[J]. *Phys Med*,2015,31(4):360-367.
- [6] Martin S,Chen JZ,Rashid Dar A, et al. Dosimetric comparison of helical tomotherapy,RapidArc, and a novel IMRT & Arc technique for esophageal carcinoma[J]. *Radiation Oncol*,2011,101(3):431-437.
- [7] 孟玲玲,冯林春,王运来,等. 螺旋断层调强放疗治疗非小细胞肺癌的剂量学研究[J]. *解放军医学院学报*,2011,32(1):52-55.
- [8] Boboc G,Pressello MC,Dognini J, et al. Loco-regional lymph nodes irradiation in left breast cancer;a dosimetric comparison between CRT and Tomotherapy[J]. *Stomatologia*,2015,53(4):29-31.
- [9] 姚波,王雅棣,刘清志,等. 肺癌与食管癌螺旋断层放疗致放射性肺炎的临床观察[J]. *临床肿瘤学杂志*,2014,19(1):52-56.
- [10] He J,Huang Y,Chen Y, et al. Feasibility and efficacy of helical intensity-modulated radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer in comparison with conventionally fractionated 3D-CRT[J]. *J Thorac Dis*,2016,8(5):862-871.
- [11] 方晶,胡丽丽,李宏奇,等. 螺旋断层调强根治性放疗治疗同步化疗治疗 IV 期非小细胞肺癌的临床效果研究[J]. *中国医学装备*,2016,13(7):74-77.
- [12] Nagai A,Shibamoto Y,Yoshida M, et al. Safety and efficacy of intensity-modulated stereotactic body radiotherapy using helical tomotherapy for lung cancer and lung metastasis[J]. *Biomed Res Int*,2014,2014(6):473173.
- [13] Caudrelier JM,Meng J,Esche B, et al. IMRT sparing of normal tissues in loco-regional treatment of breast cancer[J]. *Radiat Oncol*,2014,9(1):161.
- [14] Nguyen NP,Jang S,Vock J, et al. Feasibility of intensity-modulated and image-guided radiotherapy for locally advanced esophageal cancer[J]. *BMC Cancer*,2014,17(14):265.
- [15] Hou PY,Le JW,Chen HH, et al. EP-1278CCRT with or without surgery using Helical Tomotherapy or IMRT for esophageal cancer patients[J]. *Radiation Oncol*, 2016, 119:S601.
- [16] Jemal A,Bray F,Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*,2011,61(2):69-90.
- [17] Nguyen NP,Shen W,Kratz S, et al. Feasibility of tomotherapy-based image-guided radiotherapy for small cell lung cancer[J]. *Front Oncol*,2013,26(3):289.
- [18] Joseph K,Abdulkarim B. A phase III randomized control trial comparing skin sparing helical tomotherapy to 3D-conformal radiotherapy for adjuvant radiotherapy of early stage breast cancer[J]. *Radiation Oncol*,2016,120:S39.
- [19] Cufer T,Knez L. Update on systemic therapy of advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*,2014,14(10):1189-1203.
- [20] 李重,黎静,李志强,等. 螺旋断层放疗治疗转移性非小细胞肺癌的预后分析[J]. *临床肿瘤学杂志*,2015,20(2):122-126.
- [21] Jobsen JJ,van der Palen J,Ong F, et al. Bilateral breast-cancer, synchronous and metachronous; differences and outcome[J]. *Breast Cancer Res Treat*,2015,153(2):277-283.
- [22] Kaidar-Person O,Kostich M,Zagar TM, et al. Helical tomotherapy for bilateral breast cancer; Clinical experience[J]. *Breast*,2016,28(1):79-83.
- [23] Parisi E,Romeo A,Ghigi G, et al. Tomotherapy in the treatment of malignant pleural mesothelioma[J]. *Intern J Radiat Oncol Biol Phys*,2013,87(2):S526.
- [24] Minatel E,Trovo M,Polesel J, et al. Radical pleurectomy/decortication followed by high dose of radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. Final results with long-term follow-up[J]. *Lung Cancer*, 2014, 83(1):78-82.